



" 2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES "

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

DISPOSICIÓN N° **7 6 3 9**

BUENOS AIRES, **11 JUL 2017**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004294-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SANTE SAS, representada en el país por la firma LABORATORIO ELEA S.A.I.C.y F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto GLUCOPHAGE / METFORMINA CLORHIDRATO (EQUIVALENTE A METFORMINA BASE), forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg (EQUIVALENTE A 390 mg DE METFORMINA BASE) - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg (EQUIVALENTE A 663 mg DE METFORMINA BASE) y METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg (EQUIVALENTE A 780 mg DE METFORMINA BASE), autorizado por el Certificado N° 42.855.



" 2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES "

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

DISPOSICIÓN N°

7 6 3 9

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízanse los proyectos de prospectos de fojas 43 a 54, 55 a 66 y 67 a 78, desglosándose de fojas 43 a 54; e información para el paciente de fojas 80 a 87, 88 a 95 y 96 a 97; desglosándose de fojas 80 a 87, para la Especialidad Medicinal denominada GLUCOPHAGE / METFORMINA CLORHIDRATO (EQUIVALENTE A METFORMINA BASE), forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,



" 2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES "

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

DISPOSICIÓN N° **7639**

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg (EQUIVALENTE A 390 mg DE METFORMINA BASE) - METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg (EQUIVALENTE A 663 mg DE METFORMINA BASE) y METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg (EQUIVALENTE A 780 mg DE METFORMINA BASE), propiedad de la firma MERCK SANTE SAS, representada en el país por la firma LABORATORIO ELEA S.A.I.C.y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.855 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 el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-004294-17-7

DISPOSICIÓN N°

mel

7639

DR. ROBERTO L. COLO
Subadministrador Nacional
A N M A T

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

ORIGINAL

000043

GLUCOPHAGE 500 mg - 850 mg - 1000 mg
METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimidos recubiertos

7639

11 JUL 2017

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Composición:

Cada comprimido de **GLUCOPHAGE 500 mg** contiene:

Metformina clorhidrato 500 mg (equivalente a 390 mg de Metformina base)
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido de **GLUCOPHAGE 850 mg** contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg (equivalente a 663 mg de Metformina base)
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido de **GLUCOPHAGE 1000 mg** contiene:

Metformina clorhidrato 1000 mg (equivalente a 780 mg de Metformina base)
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, Opadry.

Acción terapéutica:

Antihiper glucemiante oral.

Indicaciones:

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando una dieta adecuada y el ejercicio físico solo no logran un control adecuado de la glucemia.

- En los adultos, pueden ser usados como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.
- En los niños de más de 10 años y en los adolescentes, pueden ser usados como monoterapia o en combinación con insulina.

Se ha observado una reducción de las complicaciones diabéticas en los pacientes adultos con sobrepeso con diabetes tipo 2, tratados con Metformina como tratamiento de primera línea después del fracaso con la dieta (ver sección Características Farmacológicas/Propiedades).

Página 1 de 12

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI: 29378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

ORIGINAL**Características farmacológicas / Propiedades:**

7/6 3 9

Acción farmacológica:

Grupo farmacoterapéutico: Antihiper glucemiante oral. Biguanidas. Código ATC: A10BA02. La Metformina pertenece al grupo de las biguanidas con acción antihiper glucémica, que disminuye los niveles basales y post prandiales de glucemia. No estimula la liberación de insulina, por eso no produce hipoglucemia.

La Metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

1. Reducción de la producción de glucosa hepática mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis
2. A nivel muscular, aumentando de la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la captación y la utilización periférica de la glucosa.
3. Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La Metformina estimula la síntesis de glucógeno actuando sobre la glucógeno sintasa. Aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT, en inglés) conocidos hasta el momento.

En el hombre, independientemente de su actividad sobre la glucemia, la Metformina posee efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos: reduce el colesterol total, LDL, y los niveles de triglicéridos.

En los estudios clínicos realizados se demostró una respuesta similar en el control de la glucemia en adolescentes y niños mayores de 10 años a la observada en los adultos.

Farmacocinética

Absorción: luego de una dosis oral de Metformina, se alcanza una concentración plasmática máxima a las 2,5 horas (T_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de GLUCOPHAGE 500 y 850 es aproximadamente del 50 – 60 % en los individuos sanos. Luego de la administración oral, la fracción no absorbida es recuperada en un 20 – 30 % en las heces.

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

A las dosis y esquemas posológicos recomendados, se alcanzan concentraciones en estado estacionario a las 24 – 48 horas y son generalmente menores a 1 $\mu\text{g/ml}$. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina (C_{max}) no excedieron de 5 $\mu\text{g/ml}$, aun administrando dosis máximas.

Los alimentos disminuyen la cantidad y retardan levemente la absorción de la Metformina. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se ha observado un disminución del 40 % de la concentración plasmática pico, un 25 % en el AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el T_{max} . Se desconoce la relevancia clínica de estos hechos.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La Metformina se distribuye en los eritrocitos. La concentración pico en sangre es menor que la plasmática y se producen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos mayoritariamente representan el compartimiento secundario de distribución. El volumen de distribución promedio (V_d) se presenta en el rango de 63 – 276 L.

Página 2 de 12

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO**GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto****ORIGINAL**
7 6 3 9

Metabolismo: es excretada sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación: el aclaramiento renal de la Metformina es > 400 ml/min., indicando que es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

En presencia de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, conduciendo a un incremento de los niveles plasmáticos de Metformina.

Características en grupos específicos de pacientes**Trastorno renal**

Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no permiten realizar una estimación confiable de la exposición sistémica a metformina en este subgrupo, en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, la adaptación de la dosis debe realizarse considerando la eficacia/tolerabilidad clínica (ver Posología – Método de Administración).

Población pediátrica:

Estudio de dosis única: luego de una dosis oral única de 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en los adultos.

Estudio de dosis múltiple: Los datos se restringen a un estudio. Luego de dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día por 7 días, en pacientes pediátricos, la concentración plasmática pico (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC_{0-t}) se redujeron en aproximadamente 33% y 40%, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día por 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente, basándose en el control glucémico, esto tiene relevancia clínica limitada.

Posología - Modo de Administración:**Adultos****Monoterapia y en combinación con otros agentes antidiabéticos orales**

La dosis inicial es de 500 mg (2 ó 3 veces al día) u 850 mg de Metformina (2 ó 3 veces al día), durante o después de las comidas.

Luego de 10 a 15 días la dosis deberá ajustarse en función de las mediciones de la glucemia. La tolerancia gastrointestinal se ve favorecida cuando se aumenta la dosis gradualmente.

En aquellos pacientes que reciben una dosis alta de Metformina (2 a 3 gramos por día), es posible reemplazar dos comprimidos recubiertos de **GLUCOPHAGE 500 mg** por un comprimido recubierto de **GLUCOPHAGE 1000 mg**.

La dosis máxima recomendada de Metformina es de 3000 mg/ día, administrada como tres dosis divididas.

Cuando se transfiera el tratamiento desde otro agente antidiabético oral, discontinuar la administración del otro agente e iniciar con la Metformina según la dosis indicada anteriormente.

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

000046

ORIGINAL

7639

Combinación con insulina

La terapia combinada de Metformina clorhidrato e insulina es empleada para alcanzar un mejor control de la glucosa en sangre. La terapia combinada debería iniciarse con las dosis iniciales usuales de Metformina clorhidrato (2 ó 3 comprimidos de **GLUCOPHAGE 500 mg** ó **GLUCOPHAGE 850 mg**), mientras que la dosis de insulina se regula en función de los valores de glucosa en sangre.

Pacientes de edad avanzada: debido a una potencial disminución de la función renal en esta población, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y luego, ajustar la dosis de Metformina en base a la función renal. Son necesarias evaluaciones frecuentes de la función renal (ver Advertencias y Precauciones)

Pacientes con insuficiencia renal:

Metformina puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderado, etapa 3a (aclaramiento de creatinina [CrCl] 45-59 mL/min o tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] 45-59 mL/min/1.73m²), solo en ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de la dosis: La dosis inicial es 500 o 850 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg diarios, administrados en 2 dosis divididas. La función renal debe ser monitoreada estrechamente (cada 3-6 meses). Si CrCl o eGFR se reduce a <45 ml/min p <45 ml/min/1.73m² respectivamente, metformina debe suspenderse inmediatamente.

Población pediátrica

Monoterapia y en combinación con insulina

La Metformina puede emplearse en adolescentes y niños mayores de 10 años. La dosis inicial es de 1 comprimido de **GLUCOPHAGE 500 mg** o **GLUCOPHAGE 850 mg** por día, durante o después de las comidas.

Luego de 10 a 15 días la dosis deberá ajustarse en función de las mediciones de la glucemia. La tolerancia gastrointestinal se ve favorecida cuando se aumenta la dosis gradualmente.

La dosis máxima recomendada de Metformina clorhidrato es de 2 g/ día, dividido en 2 ó 3 tomas,

*NOTA: Los comprimidos de **GLUCOPHAGE 1000 mg** pueden partirse en dos mitades iguales.*

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Metformina clorhidrato o cualquiera de los excipientes, listados en Composición cuali y cuantitativa.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética), precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (etapa 3b) y grave o disfunción renal (CrCl<45 ml/min o eGFR < 45 ml/min/1.73m²).

Página 4 de 12

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

ORIGINAL

000047

7639

- Estados agudos que pueden alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, shock.
- Enfermedades que pueden causar estados de hipoxia tisular (especialmente enfermedades agudas o empeoramiento de enfermedades crónicas) como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Advertencias y Precauciones:

Acidosis láctica:

Es un trastorno metabólico muy infrecuente pero grave (tasa de mortalidad elevada en ausencia de tratamiento rápido). Los factores de riesgo incluyen diabetes pobremente controlada, cetosis, ayunos prolongados, ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y toda condición asociada con la hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa), (ver también sección Contraindicaciones)

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver sección Contraindicaciones), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o AINEs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguido de coma. Los valores de diagnóstico de laboratorio son disminución del pH sanguíneo (menor a 7.35), niveles de lactato en plasma por encima de 5 mmol/L, aumento de la brecha aniónica y de la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (ver Sobredosificación).

Lab. Elea S.A.C.I.E. y A.
Dra. María Bernarda Belay
ApoDERADA
DNI 79878925

Laboratorio Elea S.A.C.I.E. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

ORIGINAL

000048

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Dado que la Metformina se excreta por vía renal, antes de iniciar el tratamiento debe controlarse el aclaramiento de creatinina (el cual puede estimarse a partir de los niveles de creatinina en suero usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR y luego controlarse regularmente, por lo menos una vez al año, en pacientes con función renal normal y por lo menos 2 a 4 veces al año en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina en el límite inferior de normalidad y en ancianos.

Metformina está contraindicada cuando el CrCl es <45 ml/min (eGFR < 45 ml/min/1.73m²) (ver Contraindicaciones).

En los pacientes de edad avanzada la disminución de la función renal es asintomática pero frecuente.

Debe prestarse especial atención a aquellas situaciones en las que la función renal puede alterarse, por ejemplo, en caso de deshidratación o cuando se inicia un tratamiento con antihipertensivos o diuréticos y cuando se inicia un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. En estos casos, también se recomienda controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca:

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen mayor riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina puede usarse con un monitoreo regular de la función cardíaca y renal.

La metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable (ver Contraindicaciones).

Administración de medios iodados de contraste:

La administración intravascular de agentes de contraste iodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con eGFR >60 ml/min/1.73m², el clorhidrato de metformina debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el estudio y el tratamiento no debe retomarse antes de transcurridas 48 hs, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y esta no se haya deteriorado más (ver Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción).

En pacientes con trastorno renal moderado (eGFR entre 45 y 60 ml/min/1.73m²), metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración de medios de

Página 6 de 12

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Acreditada
DNI 29372925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

ORIGINAL

contraste iodados y no reiniciarse hasta pasadas al menos 48 horas, y solo tras haber reevaluado la función renal y comprobado que no se ha deteriorado más (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cirugía:

La Metformina debe discontinuarse 48 hs antes de una cirugía bajo anestesia general, espinal o peridural. El tratamiento no debe ser retomado hasta 48 hs después de la cirugía o la reinstauración de la nutrición oral y se debe reiniciar únicamente luego de asegurarse de que la función renal es normal.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal. La cantidad limitada de información sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Estudios en animales no indican efectos dañinos relacionados con el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planea el embarazo y durante el mismo, se recomienda no tratar la diabetes con Metformina sino con insulina para mantener la glucemia tan próxima a valores normales como sea posible, a modo de disminuir el riesgo de malformaciones fetales.

Lactancia

El clorhidrato de metformina es excretado en la leche materna humana. No se han observado efectos adversos en recién nacidos/infantes amamantados. Sin embargo, dado que solo existe información limitada, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina.

Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir o no la lactancia, considerando su beneficio y riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con metformina al administrarse en dosis de hasta 600 mg/kg/día, la cual equivale aproximadamente a tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos, basándose en comparaciones de área de superficie corporal.

Población pediátrica

Debe confirmarse el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes de iniciar el tratamiento con Metformina.

No se ha detectado efecto alguno de la Metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante los estudios clínicos controlados, de un año de duración, realizados pero no se dispone de datos a largo plazo. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso seguimiento del efecto de la Metformina en los niños tratados, especialmente en los púberes.

Niños entre 10 y 12 años de edad:

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

000050

ORIGINAL

Solamente 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años fueron incluidos en los estudios clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de Metformina en esos niños no difieren de la eficacia y seguridad en niños mayores y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribir Metformina a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

7639

Hipoglucemia:

No se produce hipoglucemia cuando se administra esta medicación bajo las circunstancias usuales de uso, pero puede darse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio físico no es compensado por una suplementación calórica adecuada o durante el uso concomitante de otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Los pacientes añosos, debilitados o subalimentados, aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o en caso de intoxicación con alcohol son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquéllos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos.

Pérdida del control de la glucosa:

Cuando un paciente diabético estabilizado es expuesto a fiebre, trauma, infección o cirugía, puede presentar una pérdida del control de su glucemia. Durante esta circunstancia puede ser necesario suspender el tratamiento con **GLUCOPHAGE** y administrar temporalmente insulina. **GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg y 1000 mg** pueden restituirse luego que el episodio agudo se haya resuelto.

La efectividad de las drogas antidiabéticas orales en bajar los niveles de glucemia a los niveles deseados puede disminuir en algunos pacientes durante un período de tiempo determinado. Este fenómeno, que puede ser debido a una progresión de la enfermedad de base o una disminución de la respuesta a la droga, se conoce como una falla secundaria, para distinguir de una falla primaria en el cual la droga no es efectiva durante las etapas iniciales de la terapia. En caso de presentarse una falla secundaria con esta medicación o con la monoterapia con sulfonilurea, un tratamiento combinado puede resultar efectivo. Si el tratamiento combinado no es exitoso, debería considerarse alternativas terapéuticas como la administración de insulina.

Otras precauciones:

- Todos los pacientes deben continuar con la dieta y la distribución regular en la ingesta de carbohidratos. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con la dieta restringida en calorías.
- Los análisis sanguíneos usuales para el control de la diabetes debe realizarse normalmente.
- La Metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilureas o meglitinidas)

Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción:

Página 8 de 12

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apt. 1001
BNI 29378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA
ORIGINAL

000051

Uso concomitante no recomendado:

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

Medios de contraste iodados

La administración intravascular de productos de contraste iodados puede producir alteración de la función renal y así conducir a la acumulación de Metformina y un riesgo mayor de acidosis láctica.

En pacientes con $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, metformina debe suspenderse antes o al momento de realizarse el estudio y no reiniciarse hasta pasadas al menos 48 horas, y solo tras haber reevaluado la función renal y comprobado que no se ha deteriorado más.

En pacientes con trastorno renal moderado ($eGFR$ entre 45 y $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración de medios de contraste iodados y no reiniciarse hasta pasadas al menos 48 horas, y solo tras haber reevaluado la función renal y comprobado que no se ha deteriorado más.

Otras combinaciones que requieren precauciones de uso:

- **Furosemida:** puede aumentar la concentración de Metformina.
- **Nifedipina:** en un estudio realizado se observó que cuando se administran concomitantemente estas drogas, se incrementa el C_{max} plasmática de la Metformina y el AUC en aproximadamente 20 % y 9 %, respectivamente y aumenta la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no son afectados. La nifedipina parece aumentar la absorción de Metformina. La Metformina tiene efectos mínimos sobre la nifedipina.
- **Drogas catiónicas:** por ej. amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina, que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente presentan una interacción potencia con la Metformina por competencia en los sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado que esta interacción entre la Metformina y la cimetidina oral en individuos sanos con dosis únicas y múltiples, con un 60 % de incremento del pico plasmático de Metformina y de la concentración sanguínea total y 40 % de incremento en plasma y en sangre total del AUC de Metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en los estudios con dosis simples. La Metformina no tiene efectos sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones sean teóricas (excepto para la cimetidina), un cuidadoso monitoreo del paciente y ajustes en la dosificación de las drogas administradas es recomendable cuando se administren Metformina y medicación catiónica excretada por el sistema secretor tubular renal proximal.

Medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca: Glucocorticoides (por vía sistémica y local), agonistas β_2 , danazol, clorpromazina en dosis elevadas (100 mg/día) y diuréticos: poseen actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, en especial al inicio del

Página 9 de 12

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apostrada
DNI 29378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

ORIGINAL

000052

tratamiento. De ser necesario, se debe ajustar la dosis de **GLUCOPHAGE** durante el tratamiento con la otra medicación y hasta el momento de su interrupción.

- Diuréticos, especialmente diuréticos de asa: Estos pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial de reducir la función renal.
- *Transportadores catiónicos orgánicos (OCT)*: La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:
 - Sustratos/inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.
 - Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y eficacia.
 - Sustratos/inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib)

Pueden disminuir la eliminación renal de metformina y por consiguiente causar un aumento de la concentración de metformina en plasma. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando esos medicamentos son co-administrados con metformina y puede ser considerado un ajuste de dosis particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas: la monoterapia con Metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas.

Sin embargo, los pacientes deben estar alertas ante el riesgo de hipoglucemia cuando usan Metformina en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

Reacciones adversas:

Las frecuencias de reacciones adversas se definen del siguiente modo:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raras $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10000$

Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Alteraciones del sistema nervioso:

Frecuentes: Alteraciones del gusto.

Alteraciones gastrointestinales:

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estas reacciones se producen más frecuentemente cuando se inicia el tratamiento y, en la mayoría de los casos remiten espontáneamente. Para prevenirlas se recomienda administrar Metformina en 2 ó 3 tomas diarias durante o después de las comidas. Una administración progresiva de la posología también puede ayudar a mejorar la tolerancia gastrointestinal.

Página 10 de 12

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
C.I.B. 2110025

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

ORIGINAL

000053

7639

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy raras: Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito y urticaria.

Alteraciones nutricionales y del metabolismo:

Muy raras: Acidosis láctica (Ver Advertencias y Precauciones).

Absorción reducida de Vitamina B₁₂ con disminución de sus niveles en sangre durante tratamientos prolongados con Metformina. Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Alteraciones hepatobiliares:

Muy raras: Se informaron aisladamente casos de trastornos hepatobiliares. Los resultados anormales de los estudios de la función hepática o la hepatitis remiten con la suspensión del tratamiento con Metformina.

Población pediátrica

En los estudios clínicos realizados en adolescentes y niños mayores de 10 años pudo observarse que el perfil de las reacciones adversas era similar al de los adultos.

Sobredosificación:

Aún después de la ingestión de dosis mayores a 85 g de Metformina clorhidrato, no se ha informado hipoglucemia, pero sí ha ocurrido acidosis láctica. Una alta sobredosis de metformina o los riesgos concomitantes pueden producir acidosis láctica. Se trata de una emergencia médica y debe tratarse en el hospital.

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

La Metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas normales. Por lo tanto, la hemodiálisis es el método más efectivo para remover la Metformina y el lactato, en pacientes en los que se sospecha sobredosis de esta droga. No utilizar soluciones de diálisis conteniendo lactato.

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.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

Presentaciones:

GLUCOPHAGE 500 y 850 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

GLUCOPHAGE 1000 mg: Envases conteniendo 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Conservar a temperatura entre 15° y 30°C, en lugar seco y en su envase original.

Página 11 de 12

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Marija Bernarda Belay
Apoderada
DNI 28378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA
ORIGINAL

000054

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.855.
Importado y Distribuido por Laboratorio Elea S.A.C.I.F y A. Sanabria 2353, CABA.
Dir. Tec.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Glucophage® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

leaf .

Fecha de última revisión:


Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA
ORIGINAL

000080

7639

**GLUCOPHAGE® 500mg -850 mg-1000 mg
METFORMINA CLORHIDRATO
Comprimido recubierto**

Venta bajo receta

Industria Francesa

Lea minuciosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento. Prestar especial atención a la información sobre acidosis láctica en las advertencias y precauciones.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, consulte con su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para usted. No se lo entregue a otras personas. Puede causarles daño, incluso si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Consulte con su médico o farmacéutico si sufre de cualquier efecto adverso. Esto incluye cualquier efecto adverso posible que no esté mencionado en este prospecto. Ver sección 4.

Qué incluye este prospecto:

1. Qué es Glucophage® y para qué se usa.
2. Que debe saber antes de tomar Glucophage®.
3. Cómo tomar Glucophage®.
4. Posibles efectos adversos.
5. Cómo almacenar Glucophage®.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES GLUCOPHAGE® Y PARA QUÉ SE USA

Glucophage® contiene metformina, medicamento para tratar la diabetes. Pertenece al grupo de medicamentos llamados biguanidas.

La insulina es una hormona producida por el páncreas que hace que el cuerpo tome la glucosa (azúcar) de la sangre. El cuerpo utiliza la glucosa para producir energía o la almacena para su uso futuro.

Si usted tiene diabetes, el páncreas no produce suficiente insulina o no es capaz de usar adecuadamente la insulina producida. Esto genera un aumento en el nivel de glucosa en sangre. Glucophage® ayuda a reducir la glucosa en la sangre al nivel normal, tanto como sea posible.

Si usted es adulto y tiene sobrepeso, tomar Glucophage® por un largo período de tiempo también ayuda a disminuir el riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes. Glucophage® está asociado con un peso corporal estable o una leve disminución de peso.

Glucophage® se usa para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 (también conocida como "diabetes no insulino dependiente") cuando la dieta y el ejercicio no han sido suficientes para controlar los niveles de glucosa en sangre. Se usa especialmente en pacientes con sobrepeso.

Los adultos pueden tomar Glucophage® solo o junto con otros medicamentos para

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Bello
Apoderada
DNI 29378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

ORIGINAL

000081

7 6 3 9

tratar la diabetes (medicamentos orales o insulina).

Los niños mayores a 10 años y adolescentes pueden tomar Glucophage® solo o junto con insulina.

2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR GLUCOPHAGE®

No tome Glucophage®

- si usted es alérgico a metformina o a cualquiera de los ingredientes de este medicamento (mencionados en la sección 6)
- si usted tiene problemas hepáticos o renales (tasa de filtración glomerular menor a 45 ml/min)
- si usted tiene diabetes no controlada, por ejemplo con hiperglicemia grave (nivel elevado de glucosa), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso acelerada o acidosis metabólica. La acidosis metabólica es una condición en la cual se acumulan metabolitos en la sangre y que puede producir acidificación de la sangre. Los síntomas pueden incluir dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia u olor a frutas inusual en el aliento.
- si usted ha perdido mucha agua de su cuerpo (deshidratación), por ejemplo por una diarrea grave o prolongada, o si ha vomitado repetidas veces. La deshidratación puede provocar problemas renales, que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones")
- si usted sufre de una infección grave, como una infección que afecte a los pulmones, al sistema bronquial o a los riñones. Las infecciones graves pueden provocar problemas renales, que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones").
- si usted recibe tratamiento para insuficiencia cardíaca aguda o si ha tenido un infarto reciente, si tiene problemas de circulación (como shock) o si tiene problemas para respirar. Esto puede provocar una falta de suministro de oxígeno a los tejidos que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones").
- si usted toma mucho alcohol.

Si alguna de estas condiciones aplica a su caso, consulte con su médico antes de comenzar a tomar este medicamento.

Asegúrese de consultar a su médico si:

- debe realizarse un examen, por ejemplo, rayos-X o tomografía que requieran de la inyección de medios de contraste que contengan yodo, al torrente sanguíneo.
- debe someterse a una cirugía mayor.

Debe suspender Glucophage® por un período de tiempo antes y después del examen o cirugía. Su médico decidirá si requiere de otro tratamiento durante ese tiempo. Es importante seguir las instrucciones de su médico estrictamente.

Advertencias y precauciones

Por favor preste atención al riesgo particular siguiente de acidosis láctica.

Glucophage® puede empeorar o causar una complicación muy rara, pero grave, denominada acidosis láctica, especialmente si sus riñones no están funcionando adecuadamente. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también aumenta en caso de diabetes no controlada, ayuno prolongado, e-ingesta de alcohol u otros medicamentos

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29972925

Página 2 de 8
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA
ORIGINAL

000082

que pueden causar acidosis o problema en los riñones, déficit de fluidos corporales (deshidratación) debido a diarrea grave o vómitos, infección grave, problemas hepáticos o cualquier condición médica en la que falte suministro de oxígeno en alguna región del cuerpo (por ejemplo, en enfermedades cardíacas agudas graves).

Es importante que cumpla con las tomas del medicamento, con las instrucciones sobre la dieta y el programa de ejercicio periódico, ya que esto puede disminuir el riesgo de acidosis láctica.

El inicio de la acidosis láctica puede ser sutil y los síntomas pueden ser inespecíficos, tales como vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, una sensación generalizada de malestar con cansancio grave y dificultad para respirar. Otros síntomas son reducción de la temperatura corporal y de las pulsaciones.

Si usted experimenta alguno de estos síntomas debe buscar atención médica inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede provocar coma. Suspenda Glucophage® inmediatamente y contacte a un médico o acuda al hospital más cercano lo antes posible.

Glucophage®, por sí solo, no provoca hipoglicemia (un nivel demasiado bajo de glucosa en la sangre). Sin embargo, si toma Glucophage® junto con otros medicamentos para tratar la diabetes que puedan causar hipoglicemia (tales como sulfonilureas, insulina, meglitinidas), hay riesgo de hipoglicemia. Si usted experimenta síntomas de hipoglicemia, tales como debilidad, mareos, sudoración aumentada, pulsaciones rápidas, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse, usualmente ayuda comer o beber algo que contenga azúcar.

Otros medicamentos y Glucophage®

Si necesita de la inyección de un medio de contraste que contenga yodo en su torrente sanguíneo, por ejemplo para exámenes como rayos-X o tomografías, **debe suspender Glucophage® por un período de tiempo antes y después (por lo menos 48 horas) del examen** (ver "Asegúrese de consultarle a su médico" más arriba).

Informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos y Glucophage® al mismo tiempo. Se pueden requerir exámenes más frecuentes de glucosa en sangre o su médico puede ajustar la dosis de Glucophage®:

- diuréticos (usados para eliminar agua del cuerpo aumentando la producción de orina)
- agonistas beta-2, tales como salbutamol o terbutalina (usados para tratar el asma)
- corticoesteroides (usados para tratar diversas condiciones, tales como inflamación grave de la piel o asma)
- otros medicamentos usados para tratar la diabetes
- Medicamentos que puedan cambiar la cantidad de Glucophage en tu sangre, especialmente si tienes insuficiencia renal moderada (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, vandetanib, rifampicina, verapamilo).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o está pensando en tomar otros medicamentos.

Glucophage® con alimentos y bebidas

Lab. Elea S.A. C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. Página 3 de 8
Farr. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA
ORIGINAL

000085

No beba alcohol cuando tome este medicamento. El alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, en particular si usted tiene problemas hepáticos o si está desnutrido. Esto también aplica a medicamentos que contienen alcohol.

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo, usted necesita insulina para tratar la diabetes. Informe a su médico si está embarazada, si piensa que puede estar embarazada o si planea tener un bebé, de modo que le pueda cambiar el tratamiento. Este medicamento no está recomendado si está amamantando o si está planificando amamantar a su bebé.

Conducir y usar maquinas

Glucophage®, por sí sólo, no provoca hipoglicemia (un nivel demasiado bajo de azúcar en sangre). Esto significa que no afecta la habilidad de conducir o usar maquinas.

Sin embargo, tenga especial cuidado si usted toma Glucophage® junto con otros medicamentos para tratar la diabetes que puedan causar hipoglicemia (tales como sulfonilureas, insulina, meglitinidas). Los síntomas de la hipoglicemia incluyen debilidad, mareos, sudoración aumentada, pulsaciones rápidas, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse. No conduzca o utilice maquinaria si comienza a sentir estos síntomas.

3. CÓMO TOMAR GLUCOPHAGE®

Siempre tome este medicamento exactamente como se lo indique su médico. Verifique con su médico o farmacéutico si no está seguro.

Glucophage® no puede reemplazar los beneficios de un estilo de vida saludable. Siga aplicando cualquier consejo sobre la dieta que su médico le haya dado y practique ejercicio físico periódicamente.

Dosis recomendada

Los niños mayores de 10 años y adolescentes usualmente comienzan con 500 mg u 850 mg de Glucophage® una vez al día. La dosis diaria máxima es de 2000 mg, tomados en 2 o 3 dosis divididas. El tratamiento de niños entre 10 y 12 años solo se recomienda cuando el médico lo aconseje especialmente, ya que la experiencia en este grupo etario es limitada.

Los adultos usualmente comienzan con 500 mg u 850 mg de Glucophage®, dos o tres veces al día. La dosis diaria máxima es de 3000 mg, que se toman divididos en 3 dosis.

Para los pacientes con deterioro renal con una tasa de filtración glomerular entre 45 y 60 ml/min, la dosis inicial es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg diarios, que se toman divididos entre 2 dosis. La función renal debe monitorearse estrechamente (cada 3 a 6 meses).

Página 4 de 8

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

7 6 3 9

Si usted también toma insulina, su médico le indicará como comenzar con Glucophage®.

Monitoreo

- Su médico le realizará exámenes periódicos de glucosa en sangre y ajustará la dosis de Glucophage® según los niveles de glucosa en sangre. Asegúrese de consultar con su médico periódicamente. Esto es particularmente importante para los niños y adolescentes o si usted es una persona mayor.
- Su médico también le controlará el funcionamiento de los riñones al menos una vez al año. Usted puede requerir exámenes más frecuentemente si es una persona mayor o si sus riñones no funcionan adecuadamente.

Cómo tomar Glucophage®

Tome Glucophage® con las comidas o después de ellas. Esto evitará que experimente efectos adversos que afecten su digestión.

No rompa o mastique el comprimido. Tome cada comprimido con un vaso de agua.

- Si usted toma una dosis por día, tómela por las mañana (desayuno).
- Si usted toma dos dosis divididas al día, tome una en la mañana (desayuno) y la otra en la noche (cena).
- Si usted toma tres dosis divididas al día, tome una en la mañana (desayuno), una al mediodía (almuerzo) y la otra en la noche (cena).

Si después de un tiempo usted considera que el efecto de Glucophage® es demasiado fuerte o demasiado débil, consulte con su médico o farmacéutico.

Si toma más Glucophage® de lo que debería

Si usted ha tomado más Glucophage® de lo que debería, puede experimentar acidosis láctica. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos, tales como vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, sensación generalizada de malestar con cansancio grave y dificultad para respirar. Los síntomas adicionales incluyen reducción en la temperatura corporal y pulsaciones. **Si usted experimenta alguno de estos síntomas debe buscar atención médica inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede provocar coma. Deje de tomar Glucophage® inmediatamente y comuníquese lo antes posible con un médico o el hospital más cercano**

Si se olvida de tomar Glucophage®

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Tome la dosis siguiente a la hora habitual.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.

pp
4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

[Signature]
Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 20020000

[Signature]
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

ORIGINAL

000085

7639

Acidosis láctica

La acidosis láctica es un efecto adverso muy raro, pero es una complicación grave, en particular si sus riñones no están funcionando adecuadamente. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos, tales como vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, una sensación generalizada de malestar con cansancio grave y dificultad para respirar. Los síntomas adicionales incluyen una reducción en la temperatura corporal y las pulsaciones. **Si usted experimenta alguno de estos síntomas debe buscar atención médica inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede provocar coma. Deje de tomar Glucophage® inmediatamente y contacte a un médico o acuda al hospital más cercano.**

Función hepática

Las anormalidades en las pruebas de función hepática o hepatitis (inflamación del hígado, esto puede provocar cansancio, pérdida del apetito, pérdida de peso, con o sin amarilleo de la piel o los ojos) son efectos adversos muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10,000 personas). Si esto le sucede a usted, **deje de tomar Glucophage® y consulte con su médico.**

Problemas digestivos

Los problemas digestivos, tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago (dolor abdominal) y pérdida del apetito son efectos adversos muy comunes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas). Por lo general, estos efectos adversos suceden al comienzo del tratamiento con Glucophage®. Se recomienda separar las dosis a lo largo de día y tomar Glucophage® con las comidas o inmediatamente después de ellas. **Si los síntomas continúan, suspenda Glucophage® y consulte con su médico.**

Efectos adversos comunes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas)

- cambios en el sentido del gusto.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10,000 personas)

- reacciones en la piel como enrojecimiento de la piel (eritema), escozor o picazón (urticaria).
- bajos niveles de vitamina B12 en sangre.

Niños y adolescentes

Los datos limitados en niños y adolescentes mostraron que los efectos adversos son parecidos en naturaleza y gravedad a los informados en adultos.

Si observa algún efecto adverso que no esté incluido en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

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
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Befay
Apoderada
DNI 29373925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Página 6 de 8

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA
ORIGINAL

000086

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532

7 6 3 9

5. CÓMO ALMACENAR GLUCOPHAGE®

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DE LA VISTA Y EL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Si un niño recibe tratamiento con Glucophage®, se aconseja que los padres y tutores supervisen el uso de este medicamento.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento, la cual aparece indicada en el estuche ó blister. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

No deseche ningún medicamento por el desagüe ni con la basura doméstica. Consulte con su farmacéutico cómo eliminar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudan a proteger el medio ambiente.

Conservar a temperatura entre 15° y 30° C, en lugar seco y en su envase original.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Glucophage®

- La sustancia activa es metformina clorhidrato. Cada sobre contiene 500, 850 y 1000 mg de metformina clorhidrato, que corresponden a 390, 663 y 780 mg de metformina base.
- Los otros ingredientes son Povidona K30, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa (Hypromellosa) para Glucophage XR 500 mg y 850 mg. Povidona K30, estearato de magnesio, Opadry para Glucophage 1000 mg.

Aspecto de Glucophage® y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Glucophage® 500 y 850 son blancos, circulares, y convexos.

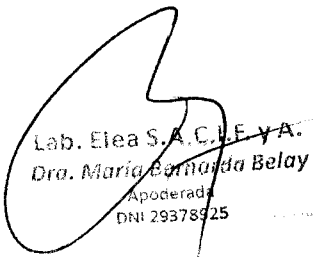
Los comprimidos recubiertos de Glucophage® 1000 son blancos, ovales, biconvexos, ranurado en ambas caras, grabados en unas de sus caras con "1000".


Cada envase de GLUCOPHAGE 500 mg y 850 mg contienen: 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos y GLUCOPHAGE 1000 mg: 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL


Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernárdita Belay
Apoderada
DNI 29378925


Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

Página 7 de 8

Laboratorio
ELEA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

ORIGINAL

000087

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°42.855.

Fabricado en: Merck Sante s.a.s., Francia

Importando y Distribuido por Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

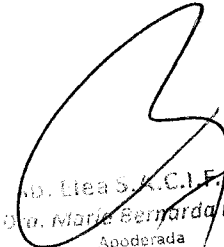
Dir. Téc.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

7639

Glucophage® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Última revisión:

Página 8 de 8


Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
D^{ca}. Maria Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496