



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-63394032-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-63394032-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada METFORMIN DUO / METFORMINA CLORHIDRATO – GLIBENCLAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 250 mg y 500 mg – GLIBENCLAMIDA MICRONIZADA 1,25 mg y 2,5 mg – 5 mg; aprobada por Certificado N° 52.488.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TEMIS LOSTALÓ S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada METFORMIN DUO / METFORMINA CLORHIDRATO – GLIBENCLAMIDA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 250 mg y 500 mg – GLIBENCLAMIDA MICRONIZADA 1,25 mg y 2,5 mg – 5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-70022495-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-70022476-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 52.488, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-63394032-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

METFORMÍN DUO **METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA** Comprimidos Recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es METFORMÍN DUO y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar METFORMÍN DUO?
3. ¿Cómo tomar METFORMÍN DUO?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de METFORMÍN DUO.
6. Contenido del envase e información adicional.

¿QUÉ CONTIENE METFORMÍN DUO?

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

	<u>250/1,25</u>	<u>500/2,5</u>	<u>500/5</u>
Metformina clorhidrato	250,00 mg	500,00 mg	500,00 mg
Glibenclamida micronizada	1,25 mg	2,50 mg	5,00 mg
Celulosa microcristalina	55,00 mg	110,00 mg	107,50 mg
Povidona	21,00 mg	42,00 mg	42,00 mg
Almidón pregelatinizado	21,00 mg	42,00 mg	42,00 mg
Estearato de magnesio	1,75 mg	3,50 mg	3,50 mg
Hypromellosa	8,00 mg	16,15 mg	16,15 mg
Polietilenglicol 6000	0,80 mg	1,62 mg	1,61 mg
Talco	0,77 mg	1,61 mg	1,58 mg
Dióxido de titanio	0,80 mg	1,62 mg	1,66 mg
Óxido de hierro amarillo	0,03 mg	-.-	-.-

1. ¿QUÉ ES METFORMÍN DUO Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Metformina clorhidrato

Este medicamento contiene Metformina, un medicamento para tratar la diabetes. Pertenece a un grupo de medicamentos llamados biguanidas.

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

Si usted tiene diabetes, su páncreas no elabora suficiente insulina o su organismo no puede utilizar adecuadamente la insulina que produce. Esto causa niveles altos de glucosa en la sangre. Metformina ayuda a reducir su glucosa en sangre a un nivel lo más normal posible.

Si es un adulto con sobrepeso, tomar Metformina durante un tiempo prolongado también ayuda a reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes. Metformina se asocia a un mantenimiento del peso corporal o a una ligera disminución del mismo.

Este medicamento se emplea para tratar a los pacientes con diabetes de tipo II (también llamada "diabetes no insulino dependiente") cuando la dieta y el ejercicio por sí solos no son suficientes para controlar sus niveles de glucosa en sangre. Se utiliza especialmente en los pacientes con sobrepeso. Los adultos pueden tomar Metformina solo o junto a otros medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos administrados por vía oral o insulina).

Los niños de 10 años y mayores, y los adolescentes pueden tomar este medicamento solo o junto con insulina.

Glibenclamida

Glibenclamida es un antidiabético oral que disminuye su nivel de azúcar (glucosa) en sangre al estimular la liberación de insulina del páncreas. Se utiliza en el tratamiento de la diabetes no insulino dependiente.

El seguimiento estricto de la dieta indicada por su médico es la base de todo tratamiento antidiabético. En ningún caso debe administrarse Glibenclamida como alternativa a que no cumpla la dieta.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR METFORMÍN DUO?

Metformina clorhidrato

No tome METFORMÍN DUO:

- Si es alérgico (hipersensible) a Metformina clorhidrato, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- Si tiene problemas de hígado.
- Si tiene una reducción grave de la función renal.
- Si tiene diabetes no controlada con hiperglucemia grave (glucosa alta en sangre), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida rápida de peso, acidosis láctica o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el que las sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre, lo que puede conducir a un pre-coma diabético. Los síntomas incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia o que su aliento desarrolle un aroma afrutado poco habitual.
- Si ha perdido mucha agua de su organismo (deshidratación) a causa de una diarrea de larga duración o intensa, o si ha

vomitado varias veces seguidas. La deshidratación puede desencadenar en problemas renales, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica.

- Si sufre una infección grave, como una infección que afecte a sus pulmones, a los bronquios o a los riñones. Las infecciones graves pueden desencadenar problemas renales, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica.
- Si recibe tratamiento para la insuficiencia cardíaca aguda o si ha sufrido recientemente un infarto, si tiene problemas graves de circulación (como shock) o si tiene dificultades para respirar. Esto puede dar lugar a una falta de oxigenación en los tejidos, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica.
- Si bebe mucho alcohol.

Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, consulte a su médico antes de empezar a tomar este medicamento.

Asegúrese de consultar a su médico si:

- Necesita una exploración como una radiografía o un escáner que suponga la inyección en sangre de medios de contraste que contengan yodo.
- Necesita una intervención quirúrgica mayor.

Debe dejar de tomar Metformina durante un determinado período de tiempo, antes y después de la exploración o de la intervención quirúrgica. Su médico decidirá si necesita algún otro tratamiento durante este tiempo. Es importante que siga con precisión las instrucciones de su médico.

Riesgo de acidosis láctica

Metformina puede ocasionar un efecto adverso muy raro, pero muy grave, llamado acidosis láctica, en especial si sus riñones no funcionan de forma adecuada. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también se ve aumentado con la diabetes descontrolada, infecciones graves, el ayuno prolongado o la ingesta de alcohol, la deshidratación, problemas en el hígado y cualquier trastorno médico en el que una parte del cuerpo tenga un suministro reducido de oxígeno (como enfermedades agudas y graves del corazón). Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar este medicamento durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar este medicamento y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- Vómitos.
- Dolor de estómago (dolor abdominal).
- Calambres musculares.
- Sensación general de malestar, con un cansancio intenso.
- Dificultad para respirar.
- Reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón.

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar este medicamento mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con este medicamento y cuándo reiniciarlo.

Metformina por sí sola no causa hipoglucemia (una concentración de glucosa en la sangre demasiado baja). Sin embargo, si usted toma Metformina junto a otros medicamentos para tratar la diabetes que pueden causar hipoglucemia (sulfonilureas, insulina, meglitinidas), existe un riesgo de hipoglucemia. Si usted presenta síntomas de hipoglucemia, como debilidad, mareos, aumento de la sudoración, aumento de la frecuencia cardíaca, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse, por lo general, resulta útil comer o beber algo que contenga azúcar.

Durante el tratamiento con Metformina, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

Glibenclamida

No tome METFORMÍN DUO:

- Si es alérgico (hipersensible) a la Glibenclamida o a cualquiera de los demás componentes.
- Si padece diabetes tipo I (insulinodependiente).
- Si sufre una alteración muy grande en los niveles de azúcar en sangre (descompensación metabólica acidótica grave) que puede producir precoma y coma diabético, y una reacción por bajada del azúcar en sangre llamada cetoacidosis diabética.
- Si sufre enfermedad grave de sus riñones o de su hígado. En estos casos, se recomienda utilizar insulina.
- Si está tomando miconazol (para tratar una infección por hongos) o bosentan (para tratar la hipertensión arterial pulmonar).
- Si está embarazada o en período de lactancia.

Tenga especial cuidado. Existe un aumento del riesgo de que usted sufra una hipoglucemia si:

- No mantiene una regularidad en las comidas, retrasa una comida, toma una cantidad inadecuada de alimentos, si el alimento no tiene muchos hidratos de carbono o si hace una dieta baja en calorías.
- Hace mucho ejercicio físico.
- Sufre alguna alteración en los riñones o el hígado.
- Toma más de lo recetado por su médico.
- Sufre alguna alteración de su metabolismo.
- Toma Glibenclamida junto con otros medicamentos.
- Recibe tratamiento con Glibenclamida sin estar indicado en su caso.
- Si bebe alcohol.
- Si padece neuropatía diabética (daños en los nervios) o bien en caso que tome a la vez medicamentos contra la tensión arterial alta (antihipertensivos) como betabloqueantes, clonidina o fármacos de acción parecida, ya que los síntomas de una hipoglucemia pueden no aparecer o estar enmascarados.
- Si le falta la enzima G6PD, ya que puede dar lugar a anemia hemolítica (disminución del número de glóbulos rojos en la sangre debido a que se destruyen).

Otros medicamentos y METFORMÍN DUO

Metformina clorhidrato

Si necesita que se le administre en su torrente sanguíneo una inyección de un medio de contraste que contiene yodo, en el contexto de una radiografía o de una exploración, debe dejar de tomar Metformina antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con este medicamento y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de este medicamento. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- Medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos).
- Medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib).
- Ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II).
- Agonistas beta-2, como salbutamol o terbutalina (usados para tratar el asma).
- Corticosteroides (usados para tratar varias afecciones, como la inflamación intensa de la piel o el asma).
- Medicamentos que pueden alterar la cantidad de Metformina en su sangre, especialmente si padece una reducción de su función renal (tales como verapamilo, rifampicina, cimetidina,

- dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib, olaparib).
- Otros medicamentos utilizados para tratar la diabetes.

Glibenclamida

Si toma Glibenclamida junto con los siguientes compuestos puede aparecer una hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre):

- Antiinflamatorios (fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona, salicilatos y ácido p-aminosalicílico)
- Antidiabéticos (antidiabéticos orales, insulina, Metformina)
- Esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas
- Anticoagulantes cumarínicos (para evitar la formación de trombos)
- Hipolipemiantes (fibratos) (para tratar niveles altos de colesterol)
- Medicamentos para el tratamiento de ciertas enfermedades del corazón y de la hipertensión arterial
- Ciertos medicamentos antihipertensivos (los que actúan a nivel adrenérgico)
- Medicamentos para el cáncer (ciclofosfamida, disopiramida, trofosfamida e ifosfamida)
- Antigotosos (probenecid)
- Antiinfecciosos (cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, antibióticos quinolónicos, miconazol, fluconazol, claritromicina, pentoxifilina parenteral a dosis elevadas)
- Medicamentos para tratar la depresión (fluoxetina)
- Tritoqualina (medicamento para la alergia)
- Fenfluramina (medicamento para disminuir el apetito)

Si toma Glibenclamida junto con los siguientes compuestos, puede aparecer una hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre):

- Hormonas del tipo estrógenos y progestágenos.
- Determinados medicamentos contra la tensión arterial alta (antihipertensivos) como los saluréticos y diuréticos tiazídicos.
- Fármacos que favorecen la función tiroidea.
- Glucocorticoides, tetracosactida.
- Medicamentos para enfermedades mentales como los derivados de la fenotiazina (clorpromazina).
- Adrenalina y fármacos que disminuyen el tamaño de los vasos sanguíneos (vasoconstrictores), estimulantes del corazón, broncodilatadores (aumentan el tamaño de los bronquios) o relajantes uterinos.
- Ácido nicotínico (dosis altas) y sus derivados.
- Laxantes (uso prolongado).
- Barbitúricos (tranquilizantes).
- Fenitoína.
- Diazóxido.
- Glucagón (hormona que aumenta los niveles de azúcar en sangre).

- Rifampicina (antibiótico).
- Acetazolamida (medicamento para eliminar líquidos).
- Alcohol.
- Medicamentos para la hipertensión (tensión arterial alta), isquemia cardíaca (disminución del riego sanguíneo que llega al corazón) y arritmias como la clonidina y reserpina.

Si toma Glibenclamida junto con los siguientes compuestos, puede aparecer tanto una hipoglucemia, como una hiperglucemia:

- Fármacos inhibidores de la secreción gástrica.
- Medicamentos para la hipertensión, isquemia cardíaca y arritmias, clonidina y reserpina. Su administración conjunta puede enmascarar los signos de alerta de una posible hipoglucemia.
- Alcohol

Si toma Glibenclamida junto con anticoagulantes orales (medicamentos que previenen los trombos), la acción de éstos puede aumentar o disminuir. Si toma Glibenclamida con ciclosporina puede incrementar los niveles de ciclosporina y aumentar su toxicidad. Por lo tanto, es necesaria la monitorización y el ajuste de la dosis de ciclosporina.

Colesevelam (medicamento para colesterol) se une a la glibenclamida y reduce la absorción de ésta en el tracto gastrointestinal. No se ha observado ninguna interacción cuando se toma Glibenclamida al menos 4 horas antes que colesevelam. Por lo tanto, glibenclamida se debe tomar al menos 4 horas antes que colesevelam.

Toma de METFORMÍN DUO con alimentos, bebidas y alcohol

Metformina clorhidrato: Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Metformina, ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica.

Glibenclamida: Debe seguir las instrucciones de su médico en cuanto a la dosis de Glibenclamida, momento de su toma y dieta a seguir. Nunca deje de tomar la medicación sin antes consultar con su médico.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Metformina clorhidrato: Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Durante el embarazo, necesita insulina para tratar su diabetes. Informe a su médico si está, cree que podría estarlo o planea quedar embarazada, para que él o ella pueda cambiar su tratamiento. No se recomienda este medicamento si está amamantando o si planea amamantar a su bebé.

Glibenclamida: No se recomienda el uso de Glibenclamida en el embarazo. Deberá cambiar a insulina durante el embarazo. Si quiere quedar embarazada debe cambiar su tratamiento a insulina.

No se recomienda el uso de Glibenclamida durante la lactancia para evitar que ésta pueda pasar a través de la leche materna. Para prevenir que el lactante lo tome a través de su leche materna, se aconseja cambiar a insulina o suspender la lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas utilizando METFORMÍN DUO

Su capacidad de concentración y de reacción puede verse afectada debido a los síntomas provocados por la hipoglucemia o hiperglucemia, como dificultades de visión. Esto puede ser peligroso en las situaciones en las que estas habilidades son importantes (como conducir o utilizar máquinas). Por lo tanto, consulte a su médico si es recomendable conducir o utilizar máquinas.

3. ¿CÓMO TOMAR METFORMÍN DUO?

Consideraciones generales: La dosificación de METFORMÍN DUO debe ser individualizada en base a la efectividad y a la tolerancia, mientras no se exceda la concentración máxima diaria recomendada de 2 g de Metformina y 20 mg de Glibenclamida.

METFORMÍN DUO debe ser administrado con las comidas y debe iniciarse con dosis bajas, con un aumento progresivo y escalonado de la misma según se indica más abajo, de manera de evitar la hipoglucemia (principalmente atribuible a la Glibenclamida), para reducir efectos gastrointestinales (principalmente debido a la Metformina) y para permitir la determinación de la mínima dosis efectiva para el control adecuado de la glucemia en cada paciente.

Durante el tratamiento inicial debe monitorearse la glucemia para evaluar la respuesta a METFORMÍN DUO y para determinar la mínima dosis efectiva. Además, debe determinarse la hemoglobina A1C (hemoglobina glicosilada) cada 3 meses para evaluar la efectividad de la terapia. El éxito terapéutico reside en encontrar los valores de hemoglobina A1C, FPG y de PPG normales o casi normales. Idealmente la terapia debe ser evaluada mediante el dosaje de hemoglobina glicosilada.

Como terapia inicial

Dosis de inicio recomendada: METFORMÍN DUO 250/1,25, 1 ó 2 veces por día con las comidas.

Para aquellos pacientes con diabetes tipo II cuya hiperglucemia no es satisfactoriamente controlada solamente con dieta y ejercicio, la dosis inicial recomendada es de 250/1,25 mg 1 vez por día con las comidas.

Para aquellos pacientes con hemoglobina glicosilada >9% o FPG >200 mg/dl, se recomienda una dosis inicial de METFORMÍN DUO 250/1,25, 2 veces por día, en la mañana y en la tarde, con las comidas. La dosis debe incrementarse de a 1 comprimido de

METFORMÍN DUO 250/1,25 por día, cada 2 semanas hasta que se alcance una dosis útil para el control de la glucemia. Como terapia inicial, no hay experiencia en la administración de más de Metformina clorhidrato 2 g y Glibenclamida 10 mg por día. METFORMÍN DUO 500/5 no debe ser utilizado en la terapia inicial debido al riesgo de hipoglucemia.

Como terapia de segunda línea

Dosis de inicio recomendada: METFORMÍN DUO 500/2,5 y METFORMÍN DUO 500/5: 2 veces por día, con las comidas. Aquellos pacientes que no obtienen un tratamiento satisfactorio con Glibenclamida sola (u otra sulfonilurea) o con Metformina sola, la dosis diaria inicial recomendada es de METFORMÍN DUO 500/2,5 o METFORMÍN DUO 500/5, 2 veces por día, a la mañana y a la tarde, con las comidas. Con el objeto de evitar la hipoglucemia no deben superarse las dosis diarias que se venían ingiriendo de Glibenclamida o de Metformina. La dosis diaria debe ser aumentada en METFORMÍN DUO 500/5 hasta alcanzar la dosis mínima necesaria para un adecuado control de la glucemia o hasta una dosis diaria máxima de Metformina clorhidrato 2 g y Glibenclamida 20 mg por día. Aquellos pacientes previamente tratados con Glibenclamida (u otra sulfonilurea) más Metformina que cambian a METFORMÍN DUO, la dosis inicial no debe exceder la dosis diaria de Glibenclamida (o el equivalente de otra sulfonilurea) y de Metformina que se estaba ingiriendo. Los pacientes deben monitorearse para detectar signos y síntomas de hipoglucemia luego del cambio de medicación y la dosis debe ser medida para llegar a un adecuado control de la glucemia.

Si toma más METFORMÍN DUO del que debe

En caso de toma accidental o sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/9247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Si olvidó tomar METFORMÍN DUO

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome la siguiente dosis a la hora normal. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Metformina clorhidrato

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Pueden ocurrir los siguientes efectos adversos:

Metformina puede causar un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 persona de cada 10.000), pero muy grave, llamado acidosis láctica. Si esto le ocurre, **debe dejar de tomar este medicamento y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

Efectos adversos muy frecuentes (que afecta a más de 1 persona de cada 10): Problemas digestivos, como malestar (náuseas), vómitos, diarrea, dolor de estómago (dolor abdominal) y pérdida del apetito. Estos efectos adversos ocurren con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento con Metformina. Sirve de ayuda repartir las dosis durante el día y tomar este medicamento durante o inmediatamente después de una comida. Si los síntomas continúan, deje de tomar este medicamento y consulte a su médico.

Efectos adversos frecuentes (que afecta a menos de 1 de cada 10 personas): Cambios en el sentido del gusto.

Efectos adversos muy raros (que afecta a menos de 1 de cada 10.000 personas):

- Acidosis láctica: Es una complicación muy rara pero grave, sobre todo si sus riñones no funcionan adecuadamente. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos.
- Alteraciones en las pruebas de función hepática o hepatitis (inflamación del hígado): Esto puede causar cansancio, pérdida de apetito, pérdida de peso, con o sin un tono amarillento de la piel o del blanco de los ojos. Si esto le ocurre, deje de tomar este medicamento y hable con su médico.
- Reacciones cutáneas como enrojecimiento de la piel (eritema), picazón o una erupción con picazón (urticaria).
- Concentración baja de vitamina B₁₂ en la sangre.

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes

Los datos limitados en niños y adolescentes mostraron que los efectos adversos fueron similares en naturaleza y severidad a los observados en adultos.

Glibenclamida

Los efectos adversos de la Glibenclamida suelen ser infrecuentes, aunque moderadamente importantes. En la mayor parte de los casos, son una prolongación de la acción farmacológica, suelen ser dependientes de la dosis y disminuyen con la reducción de la posología.

Los efectos adversos se enumeran a continuación, de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): Reacciones alérgicas, náuseas, vómitos, hiperacidez gástrica, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, sensación de picor, erupciones y enrojecimientos de la piel, procesos inflamatorios de la piel.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): Dolor de cabeza, mareo, parestesia (sensación de hormigueo), aumento de peso.

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): Anemia hemolítica (disminución del número de glóbulos rojos en sangre porque se destruyen), anemia aplásica (disminución del número de glóbulos rojos en sangre porque disminuye su producción), leucopenia (disminución del número de glóbulos blancos en sangre), linfocitosis (aumento del número de linfocitos en sangre, un tipo de glóbulo blanco), disminución del número de plaquetas en sangre, crisis de porfiria (trastorno metabólico, causado por la deficiencia de determinadas enzimas, en el que no se produce adecuadamente la hemoglobina), síndrome de secreción inadecuada de la ADH reversible (enfermedad causada por un exceso de producción de hormona antidiurética o ADH que se manifiesta con retención de líquidos), hipoglucemia intensa y prolongada.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas): Trastornos del hígado, como ictericia colestásica (obstrucción del flujo de la bilis que da un color amarillo a la piel), hepatitis (inflamación del hígado) e insuficiencia hepática (fallo del hígado); eritema multiforme (forma de reacción alérgica que se presenta en respuesta a medicamentos o enfermedades, como infecciones), síndrome de Stevens-Johnson (la manifestación más grave del eritema multiforme), eritema nudoso (trastorno inflamatorio que consiste en la aparición de protuberancias rojas y sensibles bajo la piel), dermatitis exfoliativa (descamación generalizada de la piel), aumento de los valores de enzimas hepáticas.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, reacciones de fotosensibilidad (respuesta exagerada de la piel a la luz solar), aumento de la fosfatasa alcalina.

Las alteraciones de la sangre suelen aparecer en las 6 primeras semanas de tratamiento y revierten al suspender la administración del fármaco.

El síndrome de secreción inadecuada de ADH reversible cursa con edema (hinchazón causada por la acumulación de líquido en los tejidos), hiponatremia (disminución de los niveles sanguíneos de sodio), confusión mental, mareos, náuseas y vómitos.

El tratamiento con Glibenclamida puede provocar hipoglucemia cuando existe descompensación entre la dosis de Glibenclamida, la ingesta de carbohidratos, el ejercicio y otros factores que influyen sobre el metabolismo. Se incluyen entre los posibles signos y síntomas de hipoglucemia los siguientes: Dolor de cabeza, sensación de hambre intensa, náuseas, vómitos, somnolencia, nerviosismo, agresividad, reducción de la concentración, depresión del sistema nervioso central, confusión, trastornos de la visión, temblor, vértigos, exceso de sudoración, taquicardia (aumento de la frecuencia cardíaca), ansiedad, hipertensión arterial, palpitaciones, arritmia

cardíaca, delirio, convulsiones y bradicardia (disminución de la frecuencia cardíaca).

Especialmente al inicio del tratamiento, pueden producirse trastornos visuales temporales (como visión borrosa) debidos a la variación en la glucemia.

En casos aislados, se puede producir elevación de los niveles enzimáticos hepáticos, alteración de la función hepática (colestasis, ictericia) y hepatitis que pueden remitir al interrumpir el tratamiento, aunque también puede dar lugar a insuficiencia hepática que puede poner en peligro la vida del paciente.

La incidencia de las reacciones adversas gastrointestinales se puede reducir fraccionando la dosis diaria en 2 tomas. En caso de aparecer ictericia colestásica o alteraciones persistentes de la piel, se deberá suspender el tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800-321-5555, a través del sistema nacional de notificación en la página web de la ANMAT:

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

5. CONSERVACIÓN DE METFORMÍN DUO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Mantener fuera del alcance de los niños.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL PRESENTACIONES

METFORMÍN DUO 250/1,25: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

METFORMÍN DUO 500/2,5: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

METFORMÍN DUO 500/5: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 52.488.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:



STAHL Pablo Ricardo
CUIL 20176341786



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-63394032 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.16 19:58:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.16 19:58:16 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
METFORMÍN DUO
METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA
Comprimidos recubiertos

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

	<u>250/1,25</u>	<u>500/2,5</u>	<u>500/5</u>
Metformina clorhidrato	250,00 mg	500,00 mg	500,00 mg
Glibenclamida micronizada	1,25 mg	2,50 mg	5,00 mg
Celulosa microcristalina	55,00 mg	110,00 mg	107,50 mg
Povidona	21,00 mg	42,00 mg	42,00 mg
Almidón pregelatinizado	21,00 mg	42,00 mg	42,00 mg
Estearato de magnesio	1,75 mg	3,50 mg	3,50 mg
Hypromellosa	8,00 mg	16,15 mg	16,15 mg
Polietilenglicol 6000	0,80 mg	1,62 mg	1,61 mg
Talco	0,77 mg	1,61 mg	1,58 mg
Dióxido de titanio	0,80 mg	1,62 mg	1,66 mg
Óxido de hierro amarillo	0,03 mg	.-	.-

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihiperglucemiante oral. Código ATC A10BB

INDICACIONES

METFORMÍN DUO está indicado en la terapia inicial junto con dieta y ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes con Diabetes Tipo II (diabetes Mellitus no Insulino Dependiente) cuya glucemia no puede ser satisfactoriamente tratada solamente con dieta y ejercicio.

METFORMÍN DUO está indicado como terapia de segunda línea, cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con una sulfonilurea, como la Glibenclamida o Metformina resultan **insuficientes** en el control adecuado de la glucemia, en pacientes con Diabetes Tipo II.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

METFORMÍN DUO combina la acción de dos agentes hipoglucemiantes, la Glibenclamida y la Metformina, con mecanismos de acción complementarios.

Glibenclamida

Parece disminuir los niveles de glucemia por estimular la liberación pancreática de insulina, efecto que depende de la actividad de las células β del páncreas. El mecanismo de acción por el cual la Glibenclamida disminuye la glucemia en el tratamiento a largo plazo no ha sido claramente establecido. En pacientes con Diabetes tipo II, con la administración crónica, el efecto de disminuir la glucemia persiste más allá de la disminución de la secreción de insulina como respuesta a la droga.

Efectos extra pancreáticos parecen estar involucrados en los efectos de la droga.

Metformina clorhidrato

Mecanismo de acción

La Metformina es una biguanida con efectos antihiperglucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La Metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

- Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.
- Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La Metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa.

La Metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta la fecha.

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos, el uso de Metformina se asoció a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo. En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la Metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo: la Metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Eficacia clínica

El estudio prospectivo aleatorio (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados de los pacientes con sobrepeso tratados con Metformina tras el fracaso del régimen dietético solo, muestra:

- Una reducción significativa del riesgo absoluto de complicaciones relacionadas con la diabetes en el grupo de Metformina (29,8 sucesos/1.000 pacientes-año) frente al régimen dietético solo (43,3 sucesos/pacientes-año), $p=0,0023$, y frente a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilureas combinados (40,1 sucesos/1.000 pacientes-año), $p=0,0034$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: Metformina: 7,5 sucesos/1.000 pacientes-año, régimen dietético solo: 12,7 sucesos/1000 pacientes-año, $p=0,017$.
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad global: Metformina: 13,5 sucesos/1.000 pacientes-año, frente a la dieta sola: 20,6 sucesos/1.000 pacientes-año ($p=0,011$), y frente a los grupos de monoterapia de insulina y sulfonilureas combinados: 18,9 sucesos/1.000 pacientes-año ($p=0,021$).
- Una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto de miocardio: Metformina: 11 sucesos/1.000 pacientes-año, régimen dietético solo: 18 sucesos/1.000 pacientes-año ($p=0,01$).

Para la Metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, no se han demostrado los beneficios con respecto al resultado clínico.

En diabetes del tipo I, se ha utilizado la combinación de Metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se han establecido formalmente los beneficios clínicos de esta combinación.

Población pediátrica

Los estudios clínicos controlados, llevados a cabo en una población pediátrica limitada de edades comprendidas entre los 10 y los 16

años y tratados durante un año, mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: En estudios de biodisponibilidad de METFORMÍN DUO 500/2,5 y 500/5 el área bajo la curva (ABC) fue un 18 y 7% respectivamente mayor que el ABC respecto del standard de Glibenclamida administrado conjuntamente con Metformina clorhidrato. La Glibenclamida parte de METFORMÍN DUO no es bioequivalente con el standard. La Metformina de METFORMÍN DUO es bioequivalente con su standard administrado conjuntamente con Glibenclamida. Cuando se administró una dosis de METFORMÍN DUO 500/5 seguida de una solución al 20% de glucosa y de la misma solución más alimentos, no se produjeron alteraciones de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y tuvo solamente un pequeño efecto sobre la Glibenclamida. El tiempo requerido para alcanzar la C_{máx} (T_{máx}) de la Glibenclamida disminuyó de 7,50 hs a 2,75 hs luego de la administración de la misma dosis seguida de la administración de una solución al 20% de glucosa. El significado clínico de la disminución del T_{máx} de la Glibenclamida luego de la administración de los alimentos, no se conoce.

Glibenclamida: Estudios en pacientes normales demostraron que la Glibenclamida se absorbe dentro de la primera hora, llegando a la concentración máxima en sangre a las 4 hs. Se detectan concentraciones menores hasta las 24 hs. El ABC aumenta al mismo tiempo que se aumenta la dosis de Glibenclamida.

Metformina clorhidrato: Luego de una dosis oral de Metformina, la concentración máxima en plasma se alcanza a las 2,5 horas. La biodisponibilidad de Metformina es aproximadamente del 50 al 60% en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30%. El estado estacionario se alcanza a las 24-48 hs y es generalmente menor a 1 µg/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina (C_{máx}) no exceden los 4 µg/ml, incluso con dosis máximas. El mecanismo es saturable y no lineal. Los alimentos disminuyen la cantidad y retardan la absorción de Metformina. Con las dosis y las posologías recomendadas de Metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 hs y generalmente son inferiores a 1 µg/ml. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina (C_{máx}) no excedieron los 5 µg/ml, incluso con dosis máximas.

La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción de Metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40%, una disminución del 25% del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de las reducciones de estos parámetros.

Distribución

Glibenclamida: Las sulfonilureas se unen extensamente a las proteínas plasmáticas. El desplazamiento por otras drogas lleva a un aumento de su efecto hipoglucemiante. Drogas ácidas (como fenilbutazona, warfarina y salicilatos) desplazan la unión iónica de las sulfonilureas en una forma mucho mayor que el desplazamiento que producen de la Glibenclamida.

Metformina clorhidrato: La Metformina se une muy escasamente a

proteínas plasmáticas. La Metformina se distribuye dentro de los eritrocitos. El pico sanguíneo es inferior al pico plasmático y aparece aproximadamente en el mismo momento. El volumen de distribución oscila entre 63 y 276 litros.

Metabolismo y eliminación

Glibenclamida: La disminución de la concentración plasmática en pacientes sanos es bifásica y la vida media es de 10 hs. El metabolito principal es el 4-trans-hidroxi derivado y el secundario el 3-cis-hidroxi derivado. Estos metabolitos no contribuyen demasiado con el efecto hipoglucemiante en el hombre. Los metabolitos se excretan por bilis y orina aproximadamente un 50% por cada vía.

Metformina clorhidrato:

Metabolismo: La Metformina se excreta inalterada por la orina, no se han identificado metabolitos.

Eliminación: El clearance renal de la Metformina es superior a 400 ml/min, indicando que es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. La vida media es aproximadamente de 6,5 hs después de una dosis oral. En caso de alteración de la función renal, el clearance se reduce de manera proporcional al de la creatinina, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de Metformina en plasma.

Niños y adolescentes

Ensayo de dosis única: Tras una dosis única de 500 mg de Metformina, los pacientes pediátricos mostraron un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

Ensayo de dosis múltiples: La información está limitada a un estudio. Tras la administración de dosis repetidas de 500 mg, 2 veces al día (BID) durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y la exposición sistémica (área bajo la curva) se redujeron aproximadamente en un 33% y un 40% respectivamente, en comparación con los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg BID durante 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal moderada son escasos y no se podría hacer una estimación fiable de la exposición sistémica a la Metformina en este subgrupo en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, el ajuste de dosis debe hacerse en base a consideraciones de eficacia/tolerabilidad clínica.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología, de seguridad, de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad, de potencial carcinogénico y de toxicidad en la reproducción.

Pacientes con Diabetes Tipo II

Estudios de múltiples dosis han demostrado curvas concentración vs. tiempo similares a estudios de dosis simple. En presencia de función renal normal, no hay diferencias en la farmacocinética de la Metformina entre estudios de dosis múltiple y de dosis unitaria, entre pacientes con diabetes tipo II y sujetos normales. No hay acumulación de Metformina en ninguno de los casos.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales: La dosificación de METFORMÍN DUO debe ser individualizada en base a la efectividad y a la tolerancia, mientras no se exceda la concentración máxima diaria recomendada de 2 g de Metformina y 20 mg de Glibenclamida.

METFORMÍN DUO debe ser administrado con las comidas y debe iniciarse con dosis bajas, con un aumento progresivo y escalonado de la misma según se indica más abajo, de manera de evitar la hipoglucemia (principalmente atribuible a la Glibenclamida), para reducir efectos gastrointestinales (principalmente debido a la Metformina) y para permitir la determinación de la mínima dosis efectiva para el control adecuado de la glucemia en cada paciente. Durante el tratamiento inicial debe monitorearse la glucemia para evaluar la respuesta a METFORMÍN DUO y para determinar la mínima dosis efectiva. Además, debe determinarse la hemoglobina A1C (hemoglobina glicosilada) cada 3 meses para evaluar la efectividad de la terapia. El éxito terapéutico reside en encontrar los valores de hemoglobina A1C, FPG y de PPG normales o casi normales. Idealmente la terapia debe ser evaluada mediante el dosaje de hemoglobina glicosilada.

Como terapia inicial

Dosis de inicio recomendada: METFORMÍN DUO 250/1,25, 1 ó 2 veces por día con las comidas.

Para aquellos pacientes con diabetes tipo II cuya hiperglucemia no es satisfactoriamente controlada solamente con dieta y ejercicio, la dosis inicial recomendada es de 250/1,25 mg 1 vez por día con las comidas.

Para aquellos pacientes con hemoglobina glicosilada >9% o FPG >200 mg/dl, se recomienda una dosis inicial de METFORMÍN DUO 250/1,25 2 veces por día; en la mañana y en la tarde con las comidas. La dosis debe incrementarse de a 1 comprimido de METFORMÍN DUO 250/1,25 por día, cada 2 semanas hasta que se alcance una dosis útil para el control de la glucemia.

Como terapia inicial, no hay experiencia en la administración de más de Metformina clorhidrato 2 g y Glibenclamida 10 mg por día. METFORMÍN DUO 500/5 no debe ser utilizado en la terapia inicial debido al riesgo de hipoglucemia.

Como terapia de segunda línea

Dosis de inicio recomendada: METFORMÍN DUO 500/2,5 y METFORMÍN DUO 500/5: 2 veces por día, con las comidas. Aquellos pacientes que no obtienen un tratamiento satisfactorio con Glibenclamida sola (u otra sulfonilurea) o con Metformina sola, la dosis diaria inicial recomendada es de METFORMÍN DUO 500/2,5 o METFORMÍN DUO 500/5, 2 veces por día, a la mañana y a la tarde, con las comidas. Con el objeto de evitar la hipoglucemia no deben superarse las dosis diarias que se venían ingiriendo de Glibenclamida o de Metformina. La dosis diaria debe ser aumentada en METFORMÍN DUO 500/5 hasta alcanzar la dosis mínima necesaria para un adecuado control de la glucemia o hasta una dosis diaria máxima de Metformina clorhidrato 2 g y Glibenclamida 20 mg por día. Aquellos pacientes previamente tratados con Glibenclamida (u otra sulfonilurea) más Metformina que cambian a METFORMÍN DUO, la dosis inicial no debe exceder la dosis diaria de Glibenclamida (o el equivalente de otra sulfonilurea) y de Metformina que se estaba ingiriendo. Los pacientes deben monitorearse para detectar signos y síntomas de hipoglucemia luego del cambio de medicación y la dosis debe ser medida para llegar a un adecuado control de la glucemia.

CONTRAINDICACIONES

METFORMÍN DUO está contraindicado en pacientes con: Enfermedad o disfunción renal (ej: cuando se hallan niveles de clearance de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl en hombres y $\geq 1,4$ mg/dl en mujeres, o clearance de creatinina anormal) como resultado de colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico. Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina. Insuficiencia hepática. Intoxicación alcohólica. Período pre y post quirúrgico. Patología aguda que conlleva riesgo de alteración de la función renal: Deshidratación (vómitos, diarrea), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos severos (shock, septicemia, infección urinaria, neumopatía). Exploraciones con productos de contraste iodados: como regla general evitar en el paciente diabético. En caso de necesidad, interrumpir el tratamiento con Metformina 48 horas antes y 48 horas después del estudio.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

METFORMINA CLORHIDRATO

Acidosis láctica

Es una complicación metabólica infrecuente pero grave, que puede aparecer en caso de acumulación de Metformina en el organismo. Los casos descritos de acidosis láctica notificados en pacientes tratados con Metformina han aparecido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal marcada. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier estado asociado con hipoxia.

Diagnóstico: Debe tenerse en cuenta el riesgo de acidosis láctica en presencia de signos inespecíficos como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y ~~astenia grave~~ miastenia gravis. La acidosis láctica se caracteriza por disnea, dolor abdominal e hipotermia seguidos por coma. Los hallazgos de diagnóstico de laboratorio incluyen pH sanguíneo bajo, niveles de lactato en plasma superiores a 5 mmol/l y un aumento del desequilibrio aniónico (anión GAP) y del cociente lactato/piruvato. Si se sospecha la presencia de acidosis metabólica, debe interrumpirse el tratamiento con Metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente.

Función renal

Dado que la Metformina se elimina por vía renal, deben controlarse los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y vigilarse luego regularmente:

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal
- Al menos 2 ó 4 veces al año en pacientes con valores aumentados de creatinina sérica y en ancianos.

En 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, cuando se inicia un tratamiento con antihipertensivos, diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con

insuficiencia cardíaca crónica estable, la Metformina puede ser usada con una monitorización regular de la función cardíaca y renal.

En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable y aguda, la Metformina está contraindicada.

Administración de medios de contraste iodados

Dado que la administración intravenosa de medios de contraste iodados puede causar insuficiencia renal, la Metformina debe discontinuarse antes de realizar el estudio y no se debe retomar el tratamiento hasta 48 hs después, luego de haber evaluado la función renal y comprobado que sea normal.

Cirugía

La Metformina debe discontinuarse 48 hs antes de una cirugía con anestesia general, espinal o peridural, y usualmente no debe retomarse el tratamiento hasta 48 hs después de la cirugía o a la instauración de la alimentación oral y solamente en el caso de que se haya constatado la normalidad de la función renal.

Uso en niños y adolescentes

El diagnóstico de diabetes mellitus tipo II debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con Metformina.

No se han descrito efectos de Metformina sobre el crecimiento o la pubertad, en los ensayos clínicos controlados de un año de duración, pero no se dispone de datos a largo plazo al respecto. Por consiguiente, se recomienda realizar un seguimiento riguroso de los parámetros correspondientes en los niños en tratamiento con Metformina, especialmente antes de la pubertad.

Niños entre 10 y 12 años de edad: En los ensayos clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes, solamente se incluyeron 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años. Aunque la eficacia y seguridad de Metformina en estos niños no difiere de la observada en niños mayores de 12 años y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribirla a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Uso en ancianos

Se recomienda empezar con dosis bajas, debido a la posibilidad de intolerancia gastrointestinal, y ajustar la dosis de acuerdo al clearance renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Está contraindicado.

Otras precauciones

- Todos los pacientes deben continuar con una dieta con distribución adecuada de 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 deben realizarse normalmente.
- La Metformina sola no es causa de hipoglucemia, no obstante, se recomienda precaución cuando se la usa asociada a insulina o sulfonilureas.

No se recomienda el uso concomitante de:

- **Alcohol:** La intoxicación alcohólica aguda se asocia con un incremento en el riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. Es necesario evitar el consumo de alcohol o medicamentos que lo contengan.

- Medios de contraste iodados: La administración intravenosa de medios de contraste iodados puede producir falla renal, que desemboque en la acumulación de Metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. Se debe interrumpir el tratamiento con Metformina antes del estudio y no se debe reiniciar hasta 48 horas después y sólo tras haber reevaluado la función renal y haber comprobado que sea normal.

GLIBENCLAMIDA:

Embarazo y lactancia

Embarazo: Información reciente revela niveles anormales de glucosa en sangre asociados a una alta incidencia de alteraciones congénitas. Dado que los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta en el hombre, METFORMÍN DUO no se recomienda utilizar en caso de embarazo. Sin embargo, si debiera ser utilizado, debe ser suspendido al menos 2 semanas antes de la fecha de parto para evitar posibles efectos adversos sobre el recién nacido.

Lactancia: Aunque no se ha estudiado la Glibenclamida, se sabe que otras sulfonilureas se excretan por la leche materna. Dada la potencial hipoglucemia que puede aparecer en el lactante debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o la ingesta de METFORMÍN DUO, teniendo en cuenta la importancia de la administración de la droga a la madre. Si al discontinuar METFORMÍN DUO, la glucemia no logra controlarse adecuadamente sólo con la dieta, debe considerarse el uso de insulina.

Interacciones medicamentosas

Metformina clorhidrato

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, por ejemplo, los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del ASA. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con Metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca, como glucocorticoides (vías sistémica y local) y simpaticomiméticos Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología de Metformina durante el tratamiento con el respectivo medicamento.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La Metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.

La coadministración de Metformina con:

- Inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de Metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la Metformina.
- Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) puede disminuir la eliminación de Metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de Metformina.
- Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de Metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con Metformina, ya que la concentración plasmática de Metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse un

ajuste de dosis de Metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de Metformina.

Glibenclamida

- Ciprofloxacina: Existe una posible interacción que se observa como una potenciación del efecto hipoglucémico. El mecanismo de esta interacción no es conocido.
- Miconazol: Existe interacción entre el Miconazol y drogas hipoglucemiantes que derivan en una severa hipoglucemia. El mecanismo de la mencionada interacción que ocurre cuando se administra miconazol, ya sea por vía endovenosa, tópica o vaginal, no se conoce.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Glibenclamida: Estudios en ratas con dosis superiores a 300 mg/kg/día (aproximadamente 145 veces mayor que la dosis recomendada para humanos) durante 18 meses, no reveló efectos carcinogénicos. Test in vitro, como el Test de Ames, no demostraron potencial mutagénico.

Metformina: Ensayos a largo plazo en ratas durante 104 semanas y en ratones durante 91 semanas, incluyendo dosis de 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, no revelaron efectos carcinogénicos, ni potenciales efectos tumorogénicos. Hubo, sin embargo, un aumento de la incidencia de pólipos de estroma uterino en ratas tratadas con dosis de 900 mg/kg/día. Los tests in vitro no demostraron potencial mutagénico. La fertilidad, tanto en machos como en hembras, no se vio alterada por la administración de altas dosis de Metformina (600 mg/kg/día).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción puede verse afectada debido a los síntomas provocados por la hipoglucemia o hiperglucemia, como, por ejemplo, dificultades de visión. Esto puede ser peligroso en las situaciones en las que estas habilidades son importantes (ej., conducir o utilizar máquinas). Por lo tanto, consulte a su médico si es recomendable conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Metformina clorhidrato

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar Metformina en 2 ó 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.

Durante el tratamiento con Metformina pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Acidosis láctica. Reducción de la absorción de la vitamina B₁₂ con disminución de los niveles séricos en tratamientos prolongados con Metformina. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar Metformina en 2 ó 3 dosis al día, durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Casos aislados de alteración de pruebas hepáticas o hepatitis que se resuelven tras la suspensión del tratamiento con Metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Población pediátrica

En datos publicados, datos post-comercialización y en ensayos clínicos controlados, en una población pediátrica limitada con edades comprendidas entre 10-16 años y tratados durante un año, las reacciones adversas comunicadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos.

Glibenclamida

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 321 5555 a través del sistema nacional de notificación en la página web de la ANMAT:

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Glibenclamida: La sobredosis con sulfonilureas puede producir hipoglucemia. Los síntomas sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos deben ser tratados con glucosa oral y ajustes en la dosis de METFORMÍN DUO o en las comidas. Reacciones serias de hipoglucemia tales como coma, u otro signo neurológico, si bien no ocurren frecuentemente, requieren la inmediata hospitalización. Si se sospecha o conoce el coma hipoglucémico, debe administrarse en forma endovenosa una solución de glucosa 50% seguida de una infusión continua de una solución al 10%. Los pacientes deben controlarse por lo menos durante 24-48 hs luego de que ocurra la aparente recuperación clínica.

Metformina clorhidrato: Aunque se han observado casos de acidosis láctica no se ha manifestado hipoglucemia con ingestas de ésta hasta 85 g de Metformina clorhidrato. La Metformina es dializable en condiciones hemodinámicas normales, con un clearance de hasta 170 ml/min. De esta manera la hemodiálisis puede ser útil para remover la droga acumulada en pacientes en los que se sospecha sobredosis con Metformina. No utilizar soluciones de diálisis

conteniendo Lactato.

En caso de toma accidental o sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos de:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247
Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/658-7777

PRESENTACIONES

METFORMÍN DUO 250/1,25: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

METFORMÍN DUO 500/2,5: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

METFORMÍN DUO 500/5: Envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos

**CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 52.488
LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires
DIRECTOR TÉCNICO: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-63394032 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.06.16 19:58:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.16 19:58:24 -03:00