



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6119-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-015198-17-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015198-17-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ISLOTIN / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO 500,0 mg – 1000,0 mg; aprobada por Certificado N° 33.397.

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 Evaluación y 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 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. – Autorízase a la firma CRAVERI S.A.I.C., propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada ISLOTIN / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO 500,00 mg – 1000,0 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-22260374-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 500,00 mg) – IF-2018-22260312-APN-DERM#ANMAT (Rótulo 1000,0 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-22260459-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-22260541-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.397, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015198-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.12 09:31:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica



ISLOTIN

**Metformina Clorhidrato 500 mg
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Argentina



FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de ISLOTIN contiene:

Metformina Clorhidrato.....500,0 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica 7,5000 mg; Povidona 39,6540 mg; Lactosa Monohidrato 113,0000 mg; Estearato de magnesio 7,5000 mg; Polietilenglicol 6000 3,1590 mg; Sacarina sódica 0,1053 mg; Talco 0,2660 mg; Esencia de dulce de leche 0,0004 ml

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, EN LUGAR SECO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda, consultar a su médico y/o farmacéutico.

Contenido: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT. Certificado N° 33.397

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI SAI.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel: 5453-4555 - Fax: 54534505

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026

farniacovigilancia@craveri.com.ar

www.craveri.com.ar • Islotin@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite en los envases de ISLOTIN conteniendo 30, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de uso exclusivo hospitalario.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22260374-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

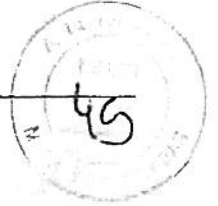
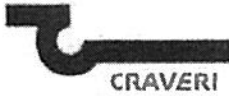
Referencia: rótulo 500 mg 15198-17-4 Certif 33397

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 14:20:51 -0300

Pablo Marcelo Lopez Schimpf
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 14:20:52 -0300



ISLOTIN 1000

Mefformina Clorhidrato 1000 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de ISLOTIN 1000 contiene:

Mefformina Clorhidrato.....1000,0 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica 15,0000 mg; Povidona 74,0000 mg; Lactosa Monohidrato 226,0000 mg; Estearato de magnesio 15,0000 mg; Polietilenglicol 6000 0,1552 mg; Hipromelosa (**) 3,7007 mg; Dióxido de titanio E171 (**) 0,4406 mg; Triacetina (**) 0,9692 mg; Lactosa monohidrato (**) 3,7007 mg.
(**) Componentes que conforman el insumo OPADRY IIA (Hipromelosa 42%, Dióxido de titanio E171 5%, Triacetina 11% y Lactosa monohidrato 42%)

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, EN LUGAR SECO.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Ante cualquier duda, consultar a su médico y/o farmacéutico.

Contenido: Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT. Certificado N° 33.397

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI SAI.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel: 5453-4555 - Fax: 54534505

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026

farniacovigilancia@craveri.com.ar

Nota: El mismo texto se repite en los envases de ISLOTIN 1000 conteniendo 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los 2 últimos de uso exclusivo hospitalario.

Farma. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.044

IF-2018-22260312-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22260312-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: rótulo 1000 mg 15198-17-4 Certif 33397

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 14:20:40 -0300'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 14:20:40 -0300'

ISLOTIN – ISLOTIN 1000
Metformina Clorhidrato 500 y 1000 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula Cualitativa

Cada comprimido recubierto de ISLOTIN contiene:

Metformina Clorhidrato.....500,0 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica 7,5000 mg; Povidona 39,6540 mg; Lactosa Monohidrato 113,0000 mg; Estearato de magnesio 7,5000 mg; Polietilenglicol 6000 3,1590 mg; Sacarina sódica 0,1053 mg; Talco 0,2660 mg; Esencia de dulce de leche 0,0004 ml

Cada comprimido recubierto de ISLOTIN 1000 contiene:

Metformina Clorhidrato.....1000,0 mg
Excipientes: Croscarmelosa sódica 15,0000 mg; Povidona 74,0000 mg; Lactosa Monohidrato 226,0000 mg; Estearato de magnesio 15,0000 mg; Polietilenglicol 6000 0,1552 mg; Hipromelosa (**) 3,7007 mg; Dióxido de titanio E171 (**) 0,4406 mg; Triacetina (**) 0,9692 mg; Lactosa monohidrato (**) 3,7007 mg.

(**) Componentes que conforman el insumo OPADRY IIA (Hipromelosa 42%, Dióxido de titanio E171 5%, Triacetina 11% y Lactosa monohidrato 42%)

Acción terapéutica

Antihiper glucemiante oral.

Indicaciones

ISLOTIN – ISLOTIN 1000 están indicados como monoterapia para la normalización de la glucemia en la diabetes tipo 2 junto con un adecuado



Carolina Spizzirri
Diplomada Técnica - Mat. 12.012

plan alimentario y de ejercicios. **ISLOTIN – ISLOTIN 1000** puede ser empleado concomitantemente con sulfonilureas u otros fármacos hipoglucemiantes orales o inyectable, o con insulina para mejorar el control glucémico.

ISLOTIN – ISLOTIN 1000 puede ser utilizado como complemento de la insulino-terapia en la diabetes tipo 1, en la diabetes inestable, y en la diabetes insulino-resistente.

Al iniciar el tratamiento de la diabetes tipo 2, la dieta debe ser enfatizada como una medida terapéutica primaria. La restricción calórica y la pérdida de peso son esenciales en el paciente diabético obeso. El control alimentario sólo puede ser suficiente para controlar la glucemia y los síntomas de hiperglucemia. La pérdida del control glucémico en pacientes manejados con dieta puede ser transitoria debiendo en esos casos ajustar la concentración plasmática de glucosa con un tratamiento farmacológico de corto tiempo. La importancia de una actividad física adecuada es un elemento mayor en el tratamiento, debiéndose además, identificar los factores de riesgo cardiovascular y tomar las medidas de corrección necesarias.

Si el programa de tratamiento es insuficiente en normalizar los niveles glucémicos y en reducir los síntomas, con el empleo de **ISLOTIN – ISLOTIN 1000** solo o asociado a otros fármacos hipoglucemiantes orales e inyectables, deberá considerarse el empleo de insulina. La determinación final deberá basarse en evaluaciones clínicas y bioquímicas.

Características farmacológicas / Propiedades Acción Farmacológica

Actividad antidiabética: la metformina es un agente antihiper-glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes diabéticos tipo 2, reduciendo tanto la glucemia en ayunas como la postprandial.

Mecanismo de acción: Sus mecanismos de acción son diferentes de los de las sulfonilureas. La Metformina reduce la producción hepática de glucosa,

disminuye la absorción intestinal de la glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina (incrementa la captación y la utilización de la glucosa periférica). A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia en pacientes diabéticos o no diabéticos, excepto cuando se asocia a agentes insulínicos o a insulina. Tampoco genera hiperinsulinemia. Durante el tratamiento con metformina, la secreción insulínica permanece inmodificada mientras que los niveles séricos de insulina en ayunas y la respuesta insulínica durante el día tienden a decrecer.

En un ensayo multicéntrico a doble ciego controlado con placebo llevado a cabo en USA en pacientes diabéticos tipo 2 obesos y cuya glucemia no estaba adecuadamente controlada con tratamiento dietario (glucemia en ayunas aproximadamente de 240 mg/dl), el tratamiento con metformina (hasta 2,55 g/día) durante 29 semanas redujo de un modo significativo el nivel de la glucemia en ayunas y postprandial (59 mg/dl y 83 mg/ml) y el nivel de HbA1c (1,8%) comparado al grupo placebo. La monoterapia con metformina puede ser efectiva en pacientes que no responden a las sulfonilureas total o parcialmente. En tales pacientes, si no se alcanza el control glucémico adecuado, la combinación con insulínicos (sulfonilureas) puede tener efectos sinérgicos dado que ambos grupos de fármacos actúan mejorando la tolerancia a la glucosa por mecanismos diferentes pero complementarios.

En un ensayo de 29 semanas a doble ciego controlado con placebo, se evaluó la actividad de la metformina y la Glibenclamida solas y en combinación en pacientes obesos diabéticos tipo 2 que no alcanzaban un control glucémico satisfactorio con dosis máximas de Glibenclamida (glucemia en ayunas aproximada a 250 mg/dl). Los pacientes randomizados a continuar con Glibenclamida empeoraron su control glucémico con incrementos promedio de la glucemia en ayunas, postprandial y de HbA1c de 14 mg/dl, 3 mg/dl y 0.4% respectivamente. Los

del grupo que recibió metformina, (dosis de hasta 2,5 g/día) no experimentaron deterioro en su control glucémico sino una leve mejoría con reducciones promedio de 1 mg/dl, 6 mg/dl y 0,4% en la glucemia en ayunas, postprandial y HbA1c respectivamente. La combinación de ambos fármacos en el tercer grupo de pacientes resultó sinérgico en la reducción de los tres parámetros: glucemia en ayunas reducción de 63 mg/dl, postprandial de 65 mg/dl y HbA1c de 1,7%. Las diferencias netas frente al tratamiento con Glibenclámda resultaron significativas.

La magnitud de la reducción en la concentración de la glucemia en ayunas durante el tratamiento con metformina es directamente proporcional al nivel de glucemia en ayunas. En pacientes diabéticos tipo 2 con altos niveles de glucemia, se puede observar una mayor reducción en la glucemia y en la HbA1c.

La metformina tiene un efecto favorable en los niveles lipídicos que frecuentemente son anormales en los pacientes diabéticos. En estudios clínicos en especial cuando los niveles basales están anormalmente elevados, la metformina sola o combinada con sulfonilureas redujo los niveles en ayunas de triglicéridos, colesterol total y LDL y careció de efectos adversos sobre otros parámetros lipídicos.

En contraste a las sulfonilureas, el peso corporal de los pacientes tratados con la metformina tiende a reducir.

En un ensayo a doble ciego controlado con placebo empleando metformina e insulina vs insulina más placebo en pacientes con control glucémico inadecuado se observó que la primera combinación redujo la HbA1c en un 2,1% comparado a 1,56 de insulina placebo. La mejoría en el control glucémico se alcanzó en la visita final con una dosis de insulina 16% menor. Un 80% de los pacientes tenían valores de HbA1c por debajo del 8% con la asociación metformina-insulina frente a un 50% de insulina-placebo.

Un segundo estudio controlado a doble ciego (n: 51) durante 16 semanas de tratamiento demostró que en diabéticos tipo 2 controlados con insulina durante 8 semanas con un promedio de HbA1c de $7,46\% \pm 0,97\%$, el agregado de metformina mantuvo un control glucémico equivalente ($7,15 \pm 61\%$ del grupo insulina-metformina, frente a $6,97\%$ para insulina y placebo de HbA1c) con una reducción de la dosis de insulina del 19% en relación a la basal. Este estudio demostró además que la combinación de metformina con la insulina determinó una reducción del peso corporal de 3,1 libras comparado a un incremento de 1,30 libras para insulina-placebo ($p = 0,01$).

Posología / dosificación - Modos de administración

No hay ningún régimen de dosis fija para el manejo de la hiperglucemia en la diabetes con ningún agente farmacológico, incluyendo a la metformina. La dosis de metformina debe ser individualizada sobre la base de la efectividad y la tolerabilidad mientras no se exceda la dosis máxima diaria recomendada de 2.500 mg. La metformina debe ser administrada en dosis divididas con los alimentos y la dosis de comienzo debe ser baja con una escala de crecimiento gradual para reducir los efectos gastrointestinales y permitir la identificación de la dosis mínima requerida para un control glucémico adecuado.

Durante la iniciación del tratamiento y la titulación de la dosis, debe emplearse la glucemia en ayunas para determinar la respuesta terapéutica a la metformina e identificar la dosis efectiva mínima del paciente. La HbA1c debe ser medida en intervalos de 3 meses. El objetivo terapéutico debe ser la reducción de la glucemia en ayunas y obtener niveles de HbA1c cercanos a lo normal o dentro de lo normal empleando la dosis efectiva mínima de metformina ya sea como monoterapia o asociada con otro agente antidiabético.

El monitoreo de la glucemia y la HbA1c podrá permitir la detección del fracaso primario y secundario (cuando se pierde después de un período de efectividad la actividad terapéutica). La administración a corto plazo de la

metformina puede ser suficiente durante períodos de pérdida transitoria de control en pacientes habitualmente bien controlados con dieta. Esquema de dosis recomendado.

En general, las respuestas clínicas significativas no son vistas a dosis inferiores a 1500 mg por día. Sin embargo, se aconseja emplear una dosis baja de comienzo e incrementar gradualmente la dosis para minimizar efectos indeseables.

La dosis de comienzo de la metformina es de 500 mg dos veces al día -o 1000 mg una vez al día durante las comidas. La dosis se incrementa de 500 mg por semana o 1000 mg en dos semanas hasta una dosis diaria total de 2000 mg administrada en dosis divididas. Se puede también administrar a los pacientes desde 500 mg dos veces al día, hasta 1000 mg dos veces al día luego de 2 semanas. Para los que requieran un control glucémico adicional, debe emplearse la metformina hasta una dosis máxima de 2500 mg. La dosis de 2000 mg por día puede ser mejor tolerada administrada con los alimentos en dos a tres tomas diarias.

Empleo concomitante con sulfonilureas.

Si los pacientes no responden a cuatro semanas de tratamiento con la dosis máxima de metformina, debe considerarse la adición gradual de una sulfonilurea oral, continuando con la dosis máxima de metformina a pesar que haya existido fracaso primario o secundario a la sulfonilurea previa. Con la administración concomitante de metformina y sulfonilureas, puede alcanzarse el control glucémico ajustando la dosis de cada fármaco. Debe tratar de obtenerse el efecto normoglucemiante con la dosis mínima de cada droga. Con la administración conjunta el riesgo de hipoglucemia asociado a sulfonilureas se mantiene o puede incrementarse. Deben por lo tanto tomarse precauciones adecuadas.

Si los pacientes no logran una respuesta satisfactoria en uno a tres meses de tratamiento concomitante con la dosis máxima de metformina y

sulfonilureas oral, debe considerarse la institución de otro tratamiento hipoglucemiante o el tratamiento con insulina y, en este caso, la discontinuación o no de los agentes hipoglucemiantes orales.

Tratamiento concomitante con otros hipoglucemiantes orales o inyectables:
Si los pacientes no logran una respuesta satisfactoria en uno a tres meses de tratamiento concomitante con la dosis máxima de metformina, podría considerarse la utilización de otro hipoglucemiante oral (distinto de las sulfonilureas) o inyectable para alcanzar el correcto control de la diabetes tipo 2.

Tratamiento concomitante con insulina.

La dosis de insulina debe ser continuada hasta la iniciación del tratamiento con metformina. La dosis inicial de metformina debe ser de 500 mg una vez por día en pacientes con insulino terapia. Para quienes no responden adecuadamente, la dosis de metformina debe ser incrementada en 500 mg, después de una semana en otros 500 mg y así cada semana hasta alcanzar el control glucémico. La dosis diaria máxima recomendada es de 2500 mg. Se recomienda que la dosis de insulina debe reducirse 10 a 25% cuando la glucosa en ayunas es inferior a 120 mg/dl en pacientes que reciben la Insulina y la metformina. Los ajustes ulteriores deben individualizarse en base a la respuesta antihiper glucémica.

La dosis inicial y de mantenimiento de la metformina debe ser conservadora en pacientes mayores debido al potencial de disminución de la función renal. Todo ajuste de dosis debe basarse en la evaluación cuidadosa de la función renal. En general, en los ancianos no se debe emplear la dosis máxima de metformina.

Debe monitorearse la función renal para ayudar a la prevención de la acidosis láctica, particularmente en la tercera edad.

En pacientes debilitados o mal nutridos la dosis debe ser siempre conservadora y basada en una evaluación cuidadosa de la función renal.

La metformina, en general, no está recomendado en el embarazo o en pacientes pediátricos.

Contraindicaciones

Condiciones que aumentan el riesgo de acidosis láctica:

- insuficiencia renal orgánica o funcional (creatinina > 1.5 mg/dl en hombre y > 1.4 mg/dl en mujeres o alteración del clearance de creatinina)
- insuficiencia hepática
- antecedentes de acidosis láctica
- intoxicación alcohólica
- insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y todas las afecciones cardiovasculares agudas o crónicas susceptibles de producir una hipoxia tisular
- tratamiento aislado de la diabetes insulino dependiente, en particular la diabetes juvenil
- complicaciones agudas de la diabetes (acidosis metabólica, infección o gangrena, coma)
- en período pre y post operatorio quirúrgico
- embarazo
- 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 la metformina 48 horas antes y 48 horas después del estudio.

Advertencias

Acidosis láctica: es un trastorno metabólico raro, frecuentemente mortal, y ligado a una acumulación de biguanidas en el organismo, por sobredosis o por insuficiencia renal y/o hepática. Se traduce por una acidosis metabólica con aumento de la tasa de lactatos en sangre, de la relación lactato/piruvato y disminución del pH sanguíneo.

Precauciones

- La utilización de este medicamento no libera del régimen hipoglucídico en todos los casos o hipoglucídico e hipocalórico en caso de sobrepeso.
- Los controles bioquímicos deben ser hechos regularmente. Controlar la creatinina sérica cada 4-6 meses y más frecuentemente cuando se comienza el tratamiento diurético o anti-hipertensivo susceptible de producir una insuficiencia renal funcional.
- En caso de intervención quirúrgica u otras causas de descompensación diabética, se recomienda el uso de Insulina.

Se aconseja suspender el tratamiento con biguanida 48 horas antes de toda investigación o estudio radiológico como urografías endovenosas y no utilizarlo hasta 2 días después.

- Ciertos productos hiperglucemiantes (corticoides, diuréticos, estroprogestágenos) son susceptibles de modificar la evolución de la diabetes y de necesitar, sea un aumento de dosis, sea la asociación Sulfamidas-Hipoglucemiantes, sea usar insulina.
- La metformina utilizada sola no trae jamás hipoglucemia, sin embargo hay que desconfiar de su potencialización de acción, si se asocia a la insulina o a sulfamidas hipoglucemiantes.

Precauciones específicas de empleo

La diabetes, sobre todo cuando está mal controlada, la insuficiencia renal orgánica o funcional, la insuficiencia hepática, la juvenil, el alcohol y la

cetosis, los estados que se acompañan de hipoxemia son factores que predisponen a la acidosis láctica.

Estos factores deben ser buscados periódicamente en pacientes bajo tratamiento, particularmente en las personas de más de 60 años que es en quienes aparecen con más frecuencia. En presencia de estos factores de riesgo, conviene suspender inmediatamente el tratamiento. Los análisis de observación de acidosis láctica bajo biguanida, muestran la influencia preponderante de la insuficiencia renal en su génesis (incluyendo las insuficiencias renales funcionales provocadas por ciertos medicamentos: diurético-antibióticos-antihipertensivos o por ciertos exámenes diagnósticos como las urografías endovenosas). La creatinina sérica debe ser medida antes del inicio del tratamiento y luego regularmente controlada. No prescribir si la creatinina llega o sobrepasa 15 mg por litro. Se suspenderá el tratamiento con biguanidas, preferentemente 48 hs antes de investigaciones radiológicas tales como urografías endovenosas y sólo reinstalarlo después de dos días.

Interacciones medicamentosas

Gliburida (Glibenclamida): en un estudio de interacción de dosis única, en pacientes con diabetes tipo 2, la administración conjunta de *Gliburida* y metformina no alteró la farmacocinética ni la farmacodinamia de esta última.

Se observó una disminución de la $C_{máx}$ y del área bajo la curva para la *Gliburida* pero esta disminución fue muy variable.

La naturaleza del estudio y la variabilidad mencionada hace incierta la importancia clínica de la interacción observada.

Furosemida: un estudio de Interacción de dosis única, en sujetos sanos a los que se les administró furosemida y metformina, demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambas drogas fueron afectados. La metformina tuvo

un $C_{m\acute{a}x}$ (plasma y sangre) elevado en un 22% y el área bajo la curva incrementada en un 15% sin cambios significativos en su clearance renal. La furosemida, en cambio, al ser administrada junto con metformina, presenta una $C_{m\acute{a}x}$ y un área bajo la curva menor (31 % y 12% menor, respectivamente) que cuando se administra sola; y la vida media decreció un 32% sin cambios en su clearance renal.

No hay información disponible sobre la interacción de estas drogas cuando se coadministran crónicamente.

Nifedipina: en un estudio de interacción de dosis única en voluntarios sanos se demostró que la coadministración de nifedipina incrementó las $C_{m\acute{a}x}$ de metformina y su área bajo la curva (ambas plasmáticas) en un 20% y un 30% respectivamente. También se incrementó la cantidad excretada en orina. No fueron afectadas la vida media ni el $T_{m\acute{a}x}$. La nifedipina parece aumentar la absorción de metformina. La metformina tiene efectos mínimos sobre la nifedipina. *Drogas catiónicas:* drogas catiónicas, como por ej. amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima, y vancomicina, que son eliminadas por secreción tubular renal tienen al menos teóricamente el potencial para interactuar con la metformina, compitiendo por los sistemas de transportes tubulares renales comunes. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral ha sido observada en voluntarios normales sanos en estudios de interacción tanto de simple como de múltiple dosis, encontrándose un 60% de incremento en el pico de concentración de metformina y un 40% de incremento en el área bajo la curva, ambas tanto en plasma como en sangre. En el estudio de dosis única no se observaron cambios en la vida media de eliminación. La metformina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque exceptuando la cimetidina las interacciones mencionadas permanecen en el campo de lo teórico, debe realizarse el monitoreo continuo de los pacientes y el ajuste de la dosis de metformina y/o de la

otra droga en pacientes que reciben drogas catiónicas que se excretan mediante el sistema secretorio tubular renal proximal.

Otras: ciertas drogas tienen tendencia a producir hiperglucemia y pueden llevar a que se pierda el control de la glucemia. Entre estas se incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, drogas bloqueantes del canal de calcio e isoniazida. Cuando tales drogas se administren a pacientes que reciben metformina, debe realizarse una observación cuidadosa de los mismos para mantener un adecuado control de la glucemia.

En voluntarios sanos la farmacocinética de la metformina y propranolol y de metformina e ibuprofeno no fueron afectadas cuando se realizó la administración conjunta en estudios de interacción de dosis única.

La unión de la metformina a las proteínas plasmáticas es ínfima y de allí su baja interacción con drogas con alta tasa de unión a proteína (como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid) en comparación con las sulfonilureas las cuales presentan una gran unión a proteínas séricas.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas, con dosis de aproximadamente 3 veces la dosis humana recomendada diaria sobre la base de la superficie corporal. No se encontraron en ellos evidencia de carcinogenicidad en ratones machos o hembras. No hubo tampoco potencial tumorigénico en ratas machos, sin embargo, en ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día se observó un incremento en la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino.

En los test de Ames (*S. typhimurium*), test de mutación genética (células de linfoma de ratón), test de aberraciones cromosomales (Mocitos humanos) o en el test de formación de micro núcleos in vivo (médula ósea de ratones) no se encontró evidencia de mutagenicidad potencial. La administración

de dosis tan alta, 600 mg/kg/día o aproximadamente 2 veces la dosis diaria recomendada para humanos sobre la base de área superficial no produjo efecto sobre la fertilidad de ratas machos o hembras.

Embarazo

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría B. No se ha establecido la seguridad de mujeres embarazadas. La metformina no fue teratogénica en ratas ni conejos a dosis de 600 mg/kg/día o a dosis de aproximadamente 2 veces la dosis humana diaria recomendada sobre la base de la superficie corporal. Se ha demostrado la existencia de una bañera placentaria parcial a la droga. Dado que los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta en humanos cualquier decisión sobre el uso de esta droga debe tomarse balanceando riesgos y beneficios. Debido a que información reciente sugiere que niveles anormales de glucosa sanguínea durante el embarazo se asocian a una alta incidencia de anomalías congénitas, existe entre los expertos consenso sobre la utilidad de usar insulina durante el embarazo para mantener el nivel de glucemia tan cercano a lo normal como sea posible.

Lactancia: estudios en ratas lactantes mostraron que la metformina se excreta en la leche con concentraciones similares a las plasmáticas. Aunque no se han realizado estudios similares en humanos se debe ser cuidadoso en esta situación, y debe decidirse si discontinuar la droga o el amamantamiento, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Empleo en pediatría

No se ha establecido en pacientes pediátricos la seguridad y la efectividad de la droga. No han sido conducidos estudios sobre el empleo de este

fármaco en pacientes jóvenes (MODY) o en pacientes en el comienzo de la madurez.

Reacciones adversas

Trastornos gastrointestinales, ejemplo: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea.

Estos trastornos sobrevienen más frecuentemente cuando se inicia el tratamiento y remiten espontáneamente en la mayoría de los casos.

Para prevenir los trastornos digestivos se recomienda utilizar metformina en dos tomas diarias, durante o después de las comidas.

La persistencia de los trastornos impone suspender el tratamiento.

Ocasionalmente se pueden presentar gusto metálico, debilidad, laxitud, urticaria.

Raramente pueden presentarse: anemia megaloblástica (debido a la absorción reducida de vitamina B12), hipoglucemia (por uso concurrente con otro antidiabético), acidosis láctica.

Acidosis Láctica

Se debe recomendar a los pacientes detener inmediatamente el tratamiento y advertir al médico tratante de hacerlo, en caso de que haya náuseas, vómitos, calambres, hiperventilación, sensación de malestar, dolores abdominales, que son signos de la acidosis láctica. Ante la sospecha de acidosis láctica conviene detener el tratamiento y hospitalizar de urgencia al paciente.

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que puede ocurrir por la acumulación de metformina durante el tratamiento; cuando se hace presente, es fatal en el 50% de los casos. La acidosis láctica puede también ocurrir asociada con otras condiciones fisiopatológicas en la que se incluye la Diabetes Mellitus y otras situaciones clínicas caracterizadas por hipo perfusión tisular e hipoxemia. La acidosis láctica está caracterizada por niveles elevados de lactato (> 5 mmol/L),

reducción del pH, disturbios electrolíticos con un incremento del anión restante y un aumento del cociente lactato/piruvato.

En síntesis, los pacientes tratados con metformina mostraron una mejoría significativa en todos los parámetros del control glucémico (glucemia en ayunas, postprandial y HbA1c), estabilización o reducción del peso corporal y una tendencia a mejorar el perfil lipídico especialmente cuando los valores basales estaban anormalmente elevados.

Cuando la metformina está implicada como causa de la acidosis láctica, los niveles de este fármaco superan los 5 µg/ml.

La incidencia registrada de acidosis láctica en pacientes que reciben metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 pacientes-años). Los casos registrados han ocurrido primariamente en diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto compromiso parenquimatoso renal como hipo perfusión, frecuentemente esta descompensación ocurre en estados de complicaciones multi sistémicas clínicas y quirúrgicas y también bajo medicación múltiple. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que requieren manejo farmacológico múltiple especialmente aquellos con descompensación aguda que determina hipo perfusión e hipoxemia están en alto riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y la edad de los pacientes. Este riesgo puede por lo tanto reducirse significativamente mediante el monitoreo periódico de la función renal en los pacientes que toman la metformina y por el empleo de la dosis mínima efectiva del medicamento. El tratamiento con ISLOTIN – ISLOTIN 1000 no debe iniciarse en mayores de 80 años a menos que las mediciones de la depuración de creatinina demuestren que la función renal no se halla reducida. Además, el medicamento debe ser suspendido inmediatamente ante la presencia de alguna condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido

a que la insuficiencia hepática puede limitar significativamente la capacidad para depurar el lactato, ISLOTIN – ISLOTIN 1000 debe ser evitado en pacientes con evidencia clínica o bioquímica de hepatopatía severa. Los pacientes deben ser claramente aconsejados acerca de la inconveniencia de ingerir alcohol en forma excesiva tanto en forma aguda como crónica, debido a que el alcohol potencia los efectos metabólicos de la metformina sobre el lactato. Además, la metformina debe ser discontinuada previamente a la administración de radio contrastes iodados y a todo procedimiento quirúrgico.

El comienzo de la acidosis láctica es sutil y acompañado solamente por síntomas no específicos como malestar, mialgias, distres respiratorio, mayor somnolencia y malestar abdominal no específico. Puede aparecer hipotermia, hipotensión y bradi arritmias con acidosis más marcada. El paciente y su médico deben conversar acerca de la importancia de tales síntomas y el pacientes deben ser instruido para comunicar inmediatamente a su médico la aparición de los síntomas, en esa situación, este medicamento debe ser suspendido hasta que la situación se clarifique. Los niveles electrolíticos, la cetonemia, la glucemia y si está indicado, el pH, la lactacidemia y aún los niveles plasmáticos de metformina pueden ser de utilidad. Una vez que el paciente está estabilizado en un nivel dado de dosis de ISLOTIN – ISLOTIN 1000, los síntomas gastrointestinales que son comunes en el período inicial de tratamiento no son relacionables a la droga ya superado dicho lapso. La aparición tardía de dichos síntomas pueden relacionarse a lacta acidosis o a otra patología seria.

Los niveles en ayunas de lactato en el lecho venoso por encima del límite superior normal pero inferiores a 5 mmol/L en pacientes que reciben metformina no necesariamente indican acidosis láctica y pueden ser explicables por otros mecanismos como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa o problemas técnicos en el manejo de la muestra. La acidosis láctica debe ser sospechada en algún paciente

diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada intrahospitalariamente. Si todo paciente con acidosis láctica que recibe metformina, este fármaco debe ser discontinuado inmediatamente e instituirse rápidamente medidas de apoyo general. Debido a que la metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 mL/min bajo condiciones hemodinámicas adecuadas) el inicio precoz de la hemodiálisis es recomendado para corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Este manejo frecuentemente resulta en la rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

SOBREDOSIFICACIÓN

Estudios considerados por la FDA mencionan que con sobredosis de 85 g de metformina no se observaron casos de hipoglucemia, aunque sí se registraron casos de acidosis láctica en tales circunstancias. La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas adecuadas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para la remoción de la droga acumulada en pacientes en quienes se sospecha una sobredosis de metformina.

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 // 0800- 444-8694

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 // 0800-333-0160

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

Presentaciones

Islofin: Envase conteniendo 20, 30, 50 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Islofin 1000: Envase conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Envases hospitalarios conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30°C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTAR AL MÉDICO TRATANTE.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N° 33.397

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI SAI.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Tel: 5453-4555 - Fax: 54534505

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026

farniacovigilancia@craveri.com.ar

www.craveri.com.ar • Info@craveri.com.ar

Última fecha de misión: --/-----

Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
/poderada
CRAVERI SAI.C.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22260459-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: prospectos 15198-17-4 Certif 33397

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:05 -03'00'

Pablo Marcelo Lopez Schimpf
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:06 -03'00'

PROSPECTO CON INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ISLOTIN – ISLOTIN 1000 Metformina Clorhidrato 500 y 1000 mg Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

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

- Este producto sólo se puede obtener mediante venta bajo receta. Por lo tanto usted debe consultar con su médico antes de comprarlo o utilizarlo.
- No pierda esta información porque podría necesitar volver a leerla.
- Ante cualquier duda debe consultar con su médico y/o farmacéutico.
- Consulte con su médico si no obtiene alivio de los síntomas luego de 30 días de la aplicación del producto.
- Consulte con su médico se considera que el medicamento le está generando algún tipo de malestar o daño.
- Si tiene dudas sobre el producto y su médico no pudo resolverlas por favor llame a CRAVERI SAIC: 0800-666-1026 o llame a ANMAT responde: 0800-333-1234. Alternativamente puede completar la ficha de consulta de la página de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Índice de la Información contenida en este prospecto:

1. Qué es y qué contiene ISLOTIN – ISLOTIN 1000?
2. Para qué se usa ISLOTIN – ISLOTIN 1000?
3. Cuándo no debería tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000?

4. Cómo tengo que tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000?
5. Cuándo debería dejar de tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000
6. Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de ISLOTIN – ISLOTIN 1000?
7. Cómo debo guardar o almacenar ISLOTIN – ISLOTIN 1000?
8. Qué debo hacer en caso de intoxicación o en caso de haber recibido una cantidad mayor a la indicada?

1. Qué es y qué contiene ISLOTIN – ISLOTIN 1000?

ISLOTIN contiene el principio activo Metformina Clorhidrato que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como antidiabéticos orales. Estos medicamentos se utilizan para tratar los niveles de azúcar alto en sangre.

Cada comprimido recubierto de ISLOTIN contiene: Metformina Clorhidrato 500mg.

Excipientes: Croscarmelosa sódica 7,5000 mg; Povidona 39,6540 mg; Lactosa Monohidrato 113,0000 mg; Estearato de magnesio 7,5000 mg; Polietilenglicol 6000 3,1590 mg; Sacarina sódica 0,1053 mg; Talco 0,2660 mg; Esencia de dulce de leche 0,0004 ml

Cada comprimido recubierto de ISLOTIN 1000 contiene: Metformina Clorhidrato 1000mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica 15,0000 mg; Povidona 74,0000 mg; Lactosa Monohidrato 226,0000 mg; Estearato de magnesio 15,0000 mg; Polietilenglicol 6000 0,1552 mg; Hipromelosa (**) 3,7007 mg; Dióxido de titanio E171 (**) 0,4406 mg; Triacetina (**) 0,9692 mg; Lactosa monohidrato (**) 3,7007 mg.

(**) Componentes que conforman el insumo OPADRY IIA (Hipromelosa 42%, Dióxido de titanio E171 5%, Triacetina 11% y Lactosa monohidrato 42%)

ISLOTIN se comercializa en envases conteniendo 20, 30, 50 y 100 comprimidos recubiertos.

ISLOTIN 1000 se comercializa en envases conteniendo 20, 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos

2. Para qué se usa ISLOTIN – ISLOTIN 1000??

ISLOTIN – ISLOTIN 1000 es un medicamento en forma de comprimidos que se usa para el tratamiento de la diabetes tipo II (diabetes del adulto o diabetes que no se debe a la falta de insulina) cuando la dieta y el ejercicio no son suficientes para el control de los niveles de glucosa (azúcar) en sangre. ISLOTIN – ISLOTIN 1000 se recomienda para el tratamiento de la diabetes en todo tipo de pacientes pero especialmente en aquellas personas con sobrepeso. ISLOTIN – ISLOTIN 1000 puede utilizarse solo o asociado con otros medicamentos hipoglucemiantes para el mejor control de la glucemia (cantidad de azúcar en sangre).

3. Cuándo NO debería tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000?

No tome ISLOTIN – ISLOTIN 1000:

- Si usted es alérgico (sensible) a la metformina o a cualquiera de los demás componentes del medicamento,
- Si usted tiene enfermedades o problemas de riñón o de hígado,
- Si usted tiene diabetes no controlada o si ha tenido problemas tales como hiperglucemia grave (niveles muy altos de glucosa en sangre) o cetoacidosis. La cetoacidosis es un trastorno en el cual unas sustancias llamadas "cuerpos cetónicos" se acumulan en la sangre. Los síntomas de la cetoacidosis incluyen dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia y a veces olor inusual a frutas en el aliento (olor a manzana),
- Si usted ha perdido demasiada agua de su organismo (deshidratación), por ejemplo a causa de una diarrea de larga duración o intensa, o si ha vomitado varias veces seguidas. La deshidratación puede desencadenar problemas renales, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica (trastorno severo de todo el organismo por acumulación de ácido láctico).
- Si usted sufre una infección grave, por ejemplo, una infección que afecte a sus pulmones, a los bronquios o los riñones. Las infecciones graves pueden desencadenar problemas renales, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica,
- Si usted recibe tratamiento para la insuficiencia cardíaca o si ha sufrido recientemente un infarto, si tiene problemas graves con la circulación sanguínea (por ejemplo insuficiencia cardíaca) o si tiene dificultades para respirar. Esto puede dificultar el

suministro de oxígeno a los tejidos, lo que puede ponerle en peligro de desarrollar acidosis láctica,

- Si usted bebe una cantidad abundante de alcohol. Tomar alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica sobre todo en personas con problemas hepáticos, deshidratación o desnutrición,
- Si usted está amamantando,
- Si usted está embarazada o planea estarlo,
- Si usted está usando otros medicamentos. Siempre informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta porque podría ser necesario modificar la dosis de metformina. Ejemplos de medicamentos que no debe ser usados sin consejo médico son:
 - Corticosteroides o corticoides (usados para tratar varias afecciones, como alergias, inflamaciones intensas de la piel, urticaria o el asma),
 - Agonistas beta-2, como salbutamol o terbutalina (usados para tratar el asma),
 - Diuréticos (usados para eliminar agua del organismo al producir más orina),
 - Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (usados para tratar una variedad de enfermedades del corazón y de los vasos sanguíneos, como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardiaca).
 - Otros medicamentos para tratar la diabetes (como las sulfonilureas, la insulina o las glinidas) pueden causar hipoglucemia (descenso brusco de los niveles de azúcar en sangre) y el usar metformina aumenta el riesgo. Si usted presenta síntomas de hipoglucemia, como debilidad, mareos, aumento de la sudoración, aumento de la frecuencia de los latidos cardiacos, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse, intente comer o beber algo que contenga azúcar y pida ayuda a un familiar y consulte con su médico tan rápido como sea posible
- Si usted necesita hacer un estudio diagnóstico que requiera de una inyección en sangre de medios de contraste que contengan yodo, por ejemplo para exploraciones como radiografías o tomografías, debe dejar de tomar metformina durante un tiempo determinado, antes y después de la exploración.

4. **Cómo debo tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de ISLOTIN – ISLOTIN 1000 indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis inicial de tratamiento es 500 mg o 1000 mg y luego se irá ajustando la cantidad cada 15 días. El ajuste de la dosis se realizará de acuerdo con la respuesta del paciente hasta llegar a la dosis terapéuticamente óptima o hasta alcanzar una dosis máxima recomendada de 2000 mg por día, en dosis divididas. La dosis final e inicial dependerá de que el médico indique tomar el medicamento solo o asociado con otras drogas para el tratamiento de la diabetes.

La metformina debe ser administrada en dosis divididas con los alimentos y la dosis de comienzo debe ser baja con una escala de crecimiento gradual para reducir los efectos gastrointestinales y permitir la identificación de la dosis mínima requerida para un control glucémico adecuado.

Si no hay una buena respuesta a las cuatro semanas de tratamiento con la dosis máxima de metformina, puede suceder que su médico considere la adición gradual de otros fármacos hipoglucemiantes.

Si olvida tomar la dosis de ISLOTIN – ISLOTIN 1000 tómela tan pronto como lo recuerde.

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

Si toma más cantidad de la indicada consulte inmediatamente con su médico.

5. **Cuándo debo dejar de tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000?**

Su médico le indicará cuando debe dejar de tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000 de acuerdo a la evolución de su enfermedad.

No deje de tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000 sin consultar antes con su médico. Sus

niveles de azúcar en la sangre pueden aumentar al dejar de tomar ISLOTIN – ISLOTIN 1000.

Consulte inmediatamente con su médico ante cualquier duda.

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

6. Cuáles son las posibles reacciones secundarias o cosas no deseadas que podrían pasarme con el uso de ISLOTIN – ISLOTIN 1000

Al igual que todos los medicamentos, ISLOTIN – ISLOTIN 1000 puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran

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

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

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

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

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

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

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

La reacción adversa más grave y poco frecuente es:

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

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

7. Cómo debo guardar o almacenar ISLOTIN – ISLOTIN 1000?

El medicamento no requiere de condiciones especiales de guardado o almacenado pero se recomienda un lugar seco a temperatura ambiente, no superior a 30°C. lejos del alcance de los niños.

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 // 0800- 444-8694

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 // 0800-333-0160

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

Aún después de la ingestión de dosis de hasta 85 gramos (80 o más veces la dosis recomendada) de metformina no se ha reportado hipoglucemia, pero en tales



circunstancias si se han presentado casos de acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

- MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta.
- No utilizar el medicamento luego de la fecha de vencimiento.
- Ante cualquier duda consulte con su médico y/o farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - ANMAT.

Certificado N°: 33.397

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555 - Fax: 5453-4505

www.craveri.com.ar **e-mail:** info@craveri.com.ar


Farm. Carolina Spizzirri
Directora Técnica - Mat. 12.041
Apoderada
CRAVERI S.A.I.C.

IF-2018-22260541-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-22260541-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: inf pacientes 15198-17-4 Certif 33397

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:18 -0300

Pablo Marcelo Lopez Schimpf
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 14:21:19 -0300