



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-66617374-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-66617374-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLUCOPHAGE 500 – 850 – 1000 / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 390 mg de Metformina base) 500 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 663 mg de Metformina base) 850 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 780 mg de Metformina base) 1000 MG; y GLUCOPHAGE XR 500 – 750 – 1000 / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, METFORMINA CLORHIDRATO, (equivalente a 390 mg de Metformina base) 500 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 585 mg de Metformina base) 750 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 780 mg de Metformina base) 1000 MG; aprobado por Certificado N° 42.855.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GLUCOPHAGE 500 – 850 – 1000 / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 390 mg de Metformina base) 500 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 663 mg de Metformina base) 850 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 780 mg de Metformina base) 1000 MG; y GLUCOPHAGE XR 500 – 750 – 1000 / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, METFORMINA CLORHIDRATO, (equivalente a 390 mg de Metformina base) 500 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 585 mg de Metformina base) 750 MG – METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 780 mg de Metformina base) 1000 MG; los nuevos proyectos de prospectos obrantes en los documentos: Comprimidos Recubiertos: IF-2023-55156454-APN-DERM#ANMAT – Comprimidos de liberación prolongada: IF-2023-55156349-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: Comprimidos Recubiertos: IF-2023-55156667-APN-DERM#ANMAT – Comprimidos de liberación prolongada: IF-2023-55156870-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.855, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-66617374-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GLUCOPHAGE® XR 500 – 750 – 1000 Metformina clorhidrato 500 mg – 750 mg – 1000 mg Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Alemana/ Francesa

Este medicamento está previsto para ser usado solamente en pacientes adultos
Lea minuciosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento, prestando especial atención a la información sobre acidosis láctica en advertencias y precauciones, porque contiene información importante para usted.

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

Qué incluye este prospecto

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

1. ¿QUÉ ES GLUCOPHAGE® XR Y PARA QUÉ SE USA?

Los comprimidos de liberación prolongada Glucophage®XR contienen el ingrediente activo metformina clorhidrato, el cual pertenece al grupo de medicamentos denominados biguanidas, usados en el tratamiento de la diabetes.

Glucophage®XR se usa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (no dependiente de insulina) cuando los cambios en la dieta y el ejercicio no son suficientes para controlar los niveles de glucosa en la sangre (azúcar). La insulina es una hormona que permite a los tejidos del cuerpo absorber glucosa de la sangre y usarla para producir energía o almacenarla para su uso futuro. Las personas que sufren de diabetes Tipo 2 no producen suficiente insulina en el páncreas o su cuerpo no responde adecuadamente a la insulina que produce. Esto genera una acumulación de glucosa en sangre, lo que puede causar una serie de problemas graves en el largo plazo, de manera que es importante que continúe tomando el medicamento, aun cuando no presente síntomas obvios. Glucophage®XR aumenta la sensibilidad del cuerpo a la insulina y ayuda a que se normalice la forma en que el cuerpo usa la glucosa.

Glucophage® XR está asociado con un peso corporal estable o una pérdida de peso moderada.

Los Comprimidos de Liberación Prolongada Glucophage®XR están especialmente diseñados para que el medicamento se libere lentamente en el cuerpo y, por lo tanto, son diferentes a muchos otros tipos de comprimidos que contienen metformina.

2. LO QUE DEBE SABER ANTES DE TOMAR GLUCOPHAGE®XR

No tome Glucophage®XR si:

- es alérgico a metformina o a cualquiera de los componentes de este medicamento (listados en la sección 6). Una reacción alérgica puede causar exantemas, comezón o falta de aliento.
- si tiene problemas de hígado.
- si tiene una reducción grave de la función renal
- si usted tiene diabetes no controlada, por ejemplo, con hiperglicemia grave (nivel elevado de glucosa), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso acelerada o acidosis metabólica. La acidosis metabólica es una condición en la cual se acumulan metabolitos en la sangre y que puede producir acidificación de la sangre. Los síntomas pueden incluir dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia u olor a frutas inusual en el aliento.
- si ha perdido una gran cantidad de agua del cuerpo (deshidratación). La deshidratación puede producir problemas renales que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver 'Advertencias y precauciones').
- Tiene una infección grave, tal como una infección en sus pulmones o sistema bronquial o en sus riñones. Las infecciones graves pueden resultar en problemas renales, los cuales pueden ponerlo en riesgo de acidosis láctica (Ver "Advertencias y precauciones").
- si ha recibido tratamiento por problemas cardíacos agudos, ha sufrido recientemente de un ataque cardíaco, tiene problemas circulatorios graves o dificultades respiratorias. Esto puede producir una falta de suministro de oxígeno a los tejidos que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver 'Advertencias y precauciones').
- si toma alcohol en forma excesiva.
- si tiene menos de 18 años.

Advertencias y precauciones

Deje de tomar Glucophage® XR 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 Glucophage® XR 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 Glucophage® XR mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Glucophage® XR y cuándo reiniciarlo.

Durante el tratamiento con Glucophage® XR, 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.

Puede notar restos de los comprimidos en las deposiciones. No se preocupe, esto es normal para este tipo de comprimido.

RE-2023-51015488-APN-DTD#JGM

Debe continuar con cualquier recomendación dietética que su médico le haya indicado y debe asegurarse de comer carbohidratos regularmente durante el día.
No suspenda este medicamento sin consultar previamente a su médico.

Otros medicamentos y Glucophage® XR

Si necesita de una inyección de medios de contraste que contengan yodo, por ejemplo, en el contexto de rayos X o scan, debe suspender Glucophage XR® antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Glucophage® XR 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 Glucophage® XR. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos, tales como furosemida)
- 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)
- Esteroides, como prednisolona, mometasona, beclometasona.
- Medicamentos simpaticomiméticos, inclusive epinefrina y dopamina, usados para tratar ataques cardíacos e hipotensión. La epinefrina también está incluida en ciertos anestésicos dentales.
- Medicamentos que puedan cambiar la cantidad de Glucophage® XR en tu sangre, especialmente si tienes insuficiencia renal moderada (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, vandetanib, rifampicina, verapamilo)

Glucophage® XR con alcohol

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Glucophage® XR ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección “Advertencias y precauciones”).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o planea tener un bebé, hable con su médico en caso de que sea necesario realizar cambios en su tratamiento o en el control de sus niveles de glucosa en sangre.

No se recomienda este medicamento si está amamantando o si planea amamantar a su bebé.

Conducir y usar maquinaria

Glucophage® XR por sí mismo no causa hipoglicemia (síntomas de baja en azúcar sanguínea, tales como debilidad, confusión y aumento de la sudoración) y, por lo tanto, no debería afectar la capacidad de conducir o usar maquinaria.

Sin embargo, es importante tener presente que tomar Glucophage® XR junto con otros medicamentos antidiabéticos puede causar hipoglicemia, de manera que en este caso, debe prestar especial cuidado al conducir u operar maquinaria.

3. ¿CÓMO TOMAR GLUCOPHAGE® XR?

El médico puede prescribirle Glucophage® XR solo o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos orales o insulina.

Siempre tome Glucophage® XR exactamente como su médico le haya indicado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua, no los mastique.

Dosis recomendada

Usualmente el tratamiento se inicia con 500 miligramos de Glucophage® XR diarios. Después de tomar Glucophage® XR por aproximadamente 2 semanas, su médico le medirá el azúcar en la sangre y ajustará la dosis. La dosis diaria máxima es de 2000 miligramos de Glucophage® XR.

Normalmente se le indicará que tome los comprimidos una vez al día, junto con la cena. En algunos casos, su médico puede recomendar que tome los comprimidos dos veces al día. Siempre tome los comprimidos con alimento.

Si su función renal esta disminuida, su médico le puede prescribir una dosis menor.

Si toma más Glucophage® XR de lo que debería

Si toma más comprimidos por error no debe preocuparse, pero si se presentan síntomas inusuales, comuníquese con su médico. Estos síntomas pueden incluir debilidad, confusión, respiración rápida y aparición de náuseas, vómitos o dolor estomacal. Si la sobredosis es importante, existe mayor probabilidad de desarrollar acidosis láctica, la cual es una emergencia médica que requiere de tratamiento en un hospital (ver también '4. Posibles efectos adversos').

Si olvida tomar Glucophage® XR

Tómelo tan pronto lo recuerde con algún alimento. No duplique una dosis para compensar una dosis olvidada.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Glucophage® XR puede causar efectos adversos, aunque no a todos los pacientes les ocurre.

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir:

Glucophage® XR puede causar un efecto secundario muy raro (que puede afectar hasta 1 usuario en 10.000) pero muy grave denominado "acidosis láctica" (vea la sección advertencias y precauciones). Si esto sucede debe dejar de tomar Glucophage® XR y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

Glucophage® XR puede causar resultados anormales de análisis de función hepática y hepatitis (inflamación del hígado), que puede producir ictericia (puede afectar hasta 1 usuario en 10.000) Si desarrolla un color amarillo en los ojos y/o en la piel, comuníquese con su médico inmediatamente.

A continuación, se indican otros efectos adversos posibles según su frecuencia:

Muy común (afecta a más de 1 de cada 10 personas):

- Diarrea, náuseas, vómitos, dolor de estómago o pérdida del apetito. Si sufre estos efectos, no suspenda los comprimidos, ya que estos normalmente desaparecerán en aproximadamente 2 semanas. Es de ayuda tomar los comprimidos con la comida o inmediatamente después.

Común (afecta a menos de 1 de cada 10 personas, pero a más de 1 de cada 100 personas):

- Trastornos del gusto
- Deficiencia de vitamina B12.

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

Muy raro (afecta a menos de 1 de cada 10.000 personas):

- Exantemas cutáneos, incluyendo enrojecimiento, comezón y urticaria.

RE-2023-51015488-APN-DTD#JGM

Farm. Laura A. B. Hernández
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 15573 M.P. 21953
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Reporte de efectos adversos

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

5. ¿CÓMO ALMACENAR GLUCOPHAGE® XR?

Mantenga los comprimidos de Glucophage® XR fuera de la vista y alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento, la cual aparece indicada en el envase después de "Usar antes de". La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Este medicamento no requiere de condiciones especiales de almacenamiento.

No deseche los medicamentos por el desagüe ni con la basura domiciliaria. Consulte a su farmacéutico cómo eliminar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudan a proteger el medioambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contienen los comprimidos

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 500, 750 o 1000 miligramos del ingrediente activo, metformina clorhidrato. Los otros componentes son estearato de magnesio, carmelosa sódica e hipromelosa. El comprimido de 500 miligramos también contiene celulosa microcristalina.

Aspecto de Glucophage® XR y contenido del envase

Los comprimidos de liberación prolongada de 500 miligramos son blancos a blanquecinos, biconvexos y con '500' grabado en una cara.

Los comprimidos de liberación prolongada de 750 miligramos son blancos a blanquecinos, biconvexos, con '750' grabado en una cara y 'MERCK' en la otra.

Los comprimidos de liberación prolongada de 1000 miligramos son blancos a blanquecinos, biconvexos, con '1000' grabado en una cara y 'MERCK' en la otra.

Glucophage® XR se suministra en envases de 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.855.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández, Farmacéutica.

GLUCOPHAGE® XR 500: elaborado en Merck Sante s.a.s., 2 rue du Pressoir Vert 45400 Semoy, Francia.

GLUCOPHAGE® XR 750: elaborado en Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

GLUCOPHAGE® XR 1000: elaborado en Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Importado y distribuido por: Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral Lemos 2809, Los Polvorines, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

Glucophage® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Fecha de última revisión: CCDS 8 21 Diciembre 2020



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-66617374- ELEA PHOENIX - inf pacientes Comprimidos lib prolongada- Certificado N42.855

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 17:51:03 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 17:51:04 -03:00

INFORMACION PARA PACIENTES

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

Venta bajo receta

Industria Francesa

Lea minuciosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted. Conserve este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

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

Qué incluye este prospecto:

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

1. ¿Qué es Glucophage® y para qué se usa?

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

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

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

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

Glucophage® se usa para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 (también conocida como "diabetes no insulino dependiente") cuando la dieta y el ejercicio no han sido suficientes para controlar los niveles de glucosa en sangre. Se usa especialmente en pacientes con sobrepeso. Los adultos pueden tomar Glucophage® solo o junto con otros medicamentos para tratar la diabetes (medicamentos orales o insulina).

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

2. ¿Que debe saber antes de tomar Glucophage®?

No tome Glucophage®:

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

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

Asegúrese de consultar a su médico si:

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

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

Advertencias y precauciones

Riesgo de acidosis láctica.

Glucophage® puede empeorar o causar una complicación de efectos secundarios, muy rara, pero grave, denominada acidosis láctica, especialmente si sus riñones no están funcionando adecuadamente. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también aumenta en caso de diabetes no controlada, infecciones serias, ayuno prolongado, o ingesta de alcohol u otros medicamentos que pueden causar acidosis o problema en los riñones, deshidratación (ver información debajo), problemas hepáticos o cualquier condición médica en la que falte suministro de oxígeno en alguna parte del cuerpo, en enfermedades cardíacas agudas graves).

Si cualquiera de lo anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones

Deje de tomar Glucophage® IR 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 Glucophage® IR 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 Glucophage mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Glucophage® y cuándo reiniciarlo.

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

Durante el tratamiento con Glucophage®, 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.

Otros medicamentos y Glucophage®

Si necesita de la inyección de un medio de contraste que contenga yodo en su torrente sanguíneo, por ejemplo, en el contexto de rayos-X o tomografías, debe suspender Glucophage® antes de la inyección o en el momento de esta. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con Glucophage® 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 Glucophage® XR. 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 COX-2, como ibuprofeno y celecoxib).
- Ciertos medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta (inhibidores de ECA y receptores antagonistas de angiotensina II).
- agonistas beta-2, tales como salbutamol o terbutalina (usados para tratar el asma).
- corticoesteroides (usados para tratar diversas condiciones, tales como inflamación grave de la piel o asma).
- otros medicamentos usados para tratar la diabetes
- Medicamentos que puedan cambiar la cantidad de Glucophage en tu sangre, especialmente si tienes insuficiencia renal moderada (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, vandetanib, rifampicina, verapamilo).
- Otros medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes.

RE-2023-51015209-APN-DTD#JGM

Glucophage® con alcohol

Evite la ingesta excesiva de alcohol mientras toma Glucophage ya que esto puede incrementar el riesgo de acidosis láctica (ver sección "Advertencias y precauciones").

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto tener un bebé, hable con el médico en caso de que deba cambiarse el tratamiento o deba controlarse la glucemia. Este medicamento no se recomienda si está en período de lactancia o si tiene previsto amamantar a su bebé.

Conducir y usar maquinas

Glucophage®, por sí sólo, no provoca hipoglicemia (un nivel demasiado bajo de azúcar en sangre). Esto significa que no afecta la habilidad de conducir o usar maquinas. Sin embargo, tenga especial cuidado si usted toma Glucophage® junto con otros medicamentos para tratar la diabetes que puedan causar hipoglucemia (tales como sulfonilureas, insulina, meglitinidas). Los síntomas de la hipoglucemia incluyen debilidad, mareos, sudoración aumentada, pulsaciones rápidas, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse. No conduzca o utilice maquinaria si comienza a sentir estos síntomas.

3. ¿Cómo tomar Glucophage®?

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

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

Dosis recomendada

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

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

Si su función renal esta disminuida, su médico le puede prescribir una dosis menor.

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

Monitoreo

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

Cómo tomar Glucophage®

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

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

- Si usted toma una dosis por día, tómela por la mañana (desayuno).

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

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

Si toma más Glucophage® de lo que debería

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

Si se olvida de tomar Glucophage®

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

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

4. Posibles efectos adversos.

Al igual que todos los medicamentos, Glucophage® puede provocar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan. Pueden ocurrir los siguientes efectos adversos:

Glucophage® puede causar un efecto secundario muy raro (que puede afectar hasta 1 usuario en 10.000), pero muy grave denominado acidosis láctica (vea la sección “advertencias y precauciones”). Si esto sucede debe dejar de tomar Glucophage® 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 comunes (afectan a más de 1 en 10 personas)

Problemas digestivos

- problemas digestivos, tales como sentirse enfermo (náuseas), estar enfermo (vómitos), diarrea, dolor de estómago (dolor abdominal) y pérdida del apetito. Por lo general, estos efectos adversos suceden con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento con Glucophage®. Se recomienda separar las dosis a lo largo de día y tomar Glucophage® con las comidas o inmediatamente después de ellas. Si los síntomas continúan, suspenda Glucophage® y consulte con su médico.

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

- cambios en el sentido del gusto.
- Deficiencia de vitamina B12

Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica

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

- acidosis láctica es un efecto adverso muy raro, pero es una complicación grave, en particular si sus riñones no están funcionando adecuadamente. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos (ver sección advertencias y precauciones)
- anormalidades en las pruebas de función hepática o hepatitis (inflamación del hígado, esto puede provocar cansancio, pérdida del apetito, pérdida de peso, con o sin amarilleo de la piel o los ojos). Si esto le sucede a usted, deje de tomar Glucophage® y consulte con su médico.
- reacciones en la piel como enrojecimiento de la piel (eritema), escozor o picazón (urticaria).

Niños y adolescentes

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Para otras consultas:

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

5. ¿Cómo almacenar Glucophage®?

Mantenga este medicamento fuera de la vista y el alcance de los niños. Si un niño recibe tratamiento con Glucophage®, se aconseja que los padres y tutores supervisen el uso de este medicamento.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

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

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

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

6. Contenido del envase e información adicional.

¿Que contiene Glucophage®?

- La sustancia activa es metformina clorhidrato. Cada comprimido recubierto contiene 500, 850 y 1000 mg de metformina clorhidrato, que corresponden a 390, 663 y 780 mg de metformina base.
- Los otros ingredientes para Glucophage® 500 y 850 son: povidona K30, estearato de magnesio y metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa). Para Glucophage® 1000 son: povidona K30, estearato de magnesio y opadry.

RE-2023-51015209-APN-DTD#JGM

Aspecto de Glucophage® y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de Glucophage® 500 y 850 son blancos, circulares, y convexos. Los comprimidos recubiertos de Glucophage® 1000 son blancos, ovales, biconvexos, ranurado en ambas caras, grabados en unas de sus caras con "1000".

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

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado N°42.855.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández, Farmacéutica.

Fabricado en: Merck Sante s.a.s., 34-37, rue Saint Romain 69379, Lyon Cedex 08, Francia.

Importando y Distribuido por Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 |elea.com

Glucophage® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Fecha de última revisión: CCDS 8 21 Diciembre 2020

Farm. Laura A. B. Hernández
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 15573 M.P. 21953
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: X-2022-66617374- ELEA PHOENIX - inf pacientes Comprimidos recubiertos - Certificado N42.855

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 17:50:36 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 17:50:37 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOPHAGE® 500 - 850 - 1000
METFORMINA CLORHIDRATO 500mg - 850 mg - 1000 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Francesa

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Glucophage® 500 contiene:
Metformina clorhidrato 500 mg (equivalente a 390 mg de Metformina base).
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido recubierto de Glucophage® 850 contiene:
Metformina clorhidrato 850 mg (equivalente a 663 mg de Metformina base).
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido recubierto de Glucophage® 1000 contiene:
Metformina clorhidrato 1000 mg (equivalente a 780 mg de Metformina base).
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, Opadry

Código ATC: A10BA02.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante oral.

INDICACIONES:

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Acción farmacológica:

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiante oral. Biguanidas.

La Metformina pertenece al grupo de las biguanidas con acción antihiper glucémica, que disminuye los niveles basales y post prandiales de glucemia. No estimula la liberación de insulina, por eso no produce hipoglucemia.

RE-2023-51015209-APN-DTD#JGM

La Metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

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

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

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

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

Farmacocinética

Absorción

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

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

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

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

Distribución

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

Metabolismo

Es excretada sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la Metformina es $> 400 \text{ ml/min.}$, indicando que es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

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

Características en grupos específicos de pacientes

Trastorno renal

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

Población pediátrica

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

Estudio de dosis múltiple

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

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos con función renal normal ($TFG \geq 90$ mL/min)

Monoterapia y en combinación con otros agentes antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2

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

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

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

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

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

Combinación con insulina

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses.

TFG (mL/min)	Dosis máxima diaria (A ser dividida en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60 – 89	3000 mg	Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.
45 – 59	2000 mg	Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con metformina
30 – 44	1000 mg	La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima
< 30	-	Metformina está contraindicada

Población pediátrica

Monoterapia y en combinación con insulina

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

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

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

NOTA: Los comprimidos de Glucophage® 1000 mg pueden partirse en dos mitades iguales.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la Metformina clorhidrato o cualquiera de los excipientes, listados en Composición cuali y cuantitativa.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave o disfunción renal TFG < 30 mL/min.
- Estados agudos que pueden alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, shock.
- Enfermedades que pueden causar estados de hipoxia tisular (especialmente enfermedades agudas o empeoramiento de enfermedades crónicas) como: insuficiencia cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce

con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un médico.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE's) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica.

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35 mmol/l) y un aumento del nivel plasmático de lactato (>5 mmol/L) y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección Posología/Dosificación. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección Contraindicaciones.

Función cardíaca

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

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

Administración de agentes iodados de contraste

La administración intravascular de agentes de contraste iodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede inducir a la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de realizar el estudio y el tratamiento no debe retomarse antes de transcurridas 48 hs, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y comprobada que es estable (ver Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción).

Cirugía

La Metformina debe discontinuarse al momento de una cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento no debe ser retomado hasta 48 hs. después de la cirugía o la reinstauración de la nutrición oral y comprobado que la función renal ha sido reevaluada y se encontró estable.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

La hiperglucemia no controlada en la fase periconcepcional y durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas, pérdida del embarazo, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y mortalidad perinatal. Es importante mantener los niveles de

RE-2023-51015209-APN-DTD#JGM

glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal durante el embarazo, para reducir el riesgo de resultados adversos relacionados con la hiperglucemia para la madre y su hijo.

La metformina atraviesa la placenta con niveles que pueden ser tan altos como las concentraciones maternas.

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 resultados expuestos) de un estudio de cohorte basado en registros y datos publicados (metanálisis, estudios clínicos y registros) no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas ni toxicidad feto/neonatal después de la exposición a la metformina en la fase periconcepcional y/o durante el embarazo.

Hay evidencia limitada y no concluyente sobre el efecto de la metformina en el resultado del peso a largo plazo de los niños expuestos en el útero. La metformina no parece afectar el desarrollo motor y social hasta los 4 años de edad en niños expuestos durante el embarazo, aunque los datos sobre los resultados a largo plazo son limitados.

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de metformina durante el embarazo y en la fase periconcepcional como complemento o alternativa a la insulina.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

Población pediátrica

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

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

Niños entre 10 y 12 años de edad:

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

Hipoglucemia

No se produce hipoglucemia cuando se administra esta medicación bajo las circunstancias usuales de uso, pero puede darse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio

físico no es compensado por una suplementación calórica adecuada o durante el uso concomitante de otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

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

Pérdida del control de la glucosa

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

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

Otras precauciones

- Todos los pacientes deben continuar con la dieta y la distribución regular en la ingesta de carbohidratos. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con la dieta restringida en calorías.
- Los análisis sanguíneos usuales para el control de la diabetes debe realizarse normalmente.
- La Metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilureas o meglitinidas).
- Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12 en suero anualmente. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta al elevar la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan deficiencia de vitamina B12.

Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un aumento en el riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, desnutrición o de deterioro hepático.

Agentes de contraste iodados

La administración metformina debe suspenderse antes o al momento de realizarse el estudio y no reiniciarse hasta pasadas al menos 48 horas, y solo tras haber reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver sección Advertencias y precauciones y Posología/Dosificación.

Otras combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la

RE-2023-51015209-APN-DTD#JGM

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 un estrecho control de la función renal.

- *Furosemida*: puede aumentar la concentración de Metformina.
- *Nifedipina*: en un estudio realizado se observó que cuando se administran concomitantemente estas drogas, se incrementa el C_{max} plasmática de la Metformina y el AUC en aproximadamente 20 % y 9 %, respectivamente y aumenta la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no son afectados. La nifedipina parece aumentar la absorción de Metformina. La Metformina tiene efectos mínimos sobre la nifedipina.

- *Drogas catiónicas*: por ej. amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima o vancomicina, que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente presentan una interacción potencia con la Metformina por competencia en los sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado que esta interacción entre la Metformina y la cimetidina oral en individuos sanos con dosis únicas y múltiples, con un 60 % de incremento del pico plasmático de Metformina y de la concentración sanguínea total y 40 % de incremento en plasma y en sangre total del AUC de Metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en los estudios con dosis simples. La Metformina no tiene efectos sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones sean teóricas (excepto para la cimetidina), un cuidadoso monitoreo del paciente y ajustes en la dosificación de las drogas administradas es recomendable cuando se administren Metformina y medicación catiónica excretada por el sistema secretor tubular renal proximal.

- *Medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca*: Glucocorticoides (por vía sistémica y local), agonistas β_2 , danazol, clorpromazina en dosis elevadas (100 mg/día) y diuréticos: poseen actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, en especial al inicio del tratamiento. De ser necesario, se debe ajustar la dosis de GLUCOPHAGE durante el tratamiento con la otra medicación y hasta el momento de su interrupción.

- *Transportadores catiónicos orgánicos (TCO)*: La metformina es un sustrato de ambos transportadores TCO1 y TCO2. La coadministración de metformina con:
• Sustratos/inhibidores de TCO1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.
• Inductores de TCO1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y eficacia.
• Sustratos/ inhibidores de TCO2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib).

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

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas:

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de reacciones adversas se definen del siguiente modo:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes $> 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes $> 1/1000$, $< 1/100$

Raras $> 1/10000$, $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10000$

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

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

Alteraciones del sistema nervioso

Frecuentes:

Alteraciones del gusto.

Deficiencia de vitamina B12. Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Alteraciones gastrointestinales

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

Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo

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

Alteraciones nutricionales y del metabolismo:

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

Alteraciones hepáticas:

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

Población pediátrica

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

- **Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.**
- **Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**
- **Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160**

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

PRESENTACIONES

Glucophage® 500 y 850: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

Glucophage® 1000: Envases conteniendo 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.855.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández, Farmacéutica.

Elaborado en 34-37, rue Saint Romain 69379, Lyon Cedex 08, Francia.

Importado y distribuido por Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral Lemos 2809, Los Polvorines, Prov. Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 jelea.com

Glucophage es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Fecha de última revisión: CCDS 8 21 Diciembre 2020

Farm. Laura A. B. Hernández
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 15573 M.P. 21953
Laboratorio Elea Phoenix S.A

RE-2023-51015209-APN-DTD#JGM
Página No. de 10



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-66617374- ELEA PHOENIX - Prospectos Comprimidos recubiertos - Certificado N42.855.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 17:50:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 17:50:11 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR 500 - 750 - 1000 METFORMINA CLORHIDRATO 500 - 750 - 1000 mg Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Francesa

FÓRMULA

GLUCOPHAGE® XR 500

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Principio activo: Metformina clorhidrato (Equivalente a 390 mg de Metformina base) 500,0 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 2208, Celulosa microcristalina, Carboximetilcelulosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Estearato de magnesio.

GLUCOPHAGE® XR 750

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Principio activo: Metformina clorhidrato (equivalente a 585,00 mg de Metformina base) 750,000 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Carmelosa sódica, Estearato de magnesio.

GLUCOPHAGE® XR 1000

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Principio activo: Metformina clorhidrato (equivalente a 780,00 mg de Metformina base) 1000,000 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Carmelosa sódica, Estearato de magnesio.

Código ATC: A10BA02

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipoglucemiante oral.

INDICACIONES:

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

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

RE-2023-51015488-APN-DT#JGM

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

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de una dosis oral de un comprimido de liberación prolongada de 500 mg, la absorción de metformina se retarda significativamente, en comparación con el comprimido de liberación inmediata, con un T_{max} a las 7 horas (T_{max} para el comprimido de liberación inmediata es de 2.5 horas).

Después de una única administración oral de 1500 mg de Glucophage XR 750 mg, se alcanza una concentración plasmática pico media de 1193 ng/ml con un valor promedio de 5 horas y un rango de 4 a 12 horas.

Se ha demostrado que Glucophage XR 750 mg es bioequivalente a Glucophage XR 500 mg con una dosis de 1500 mg, con respecto a C_{max} y AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.

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

Con una dosis de 1000 mg, Glucophage XR 1000 ha demostrado ser bioequivalente a Glucophage XR 500 mg con respecto a la C_{max} y al AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.

El producto bioequivalente presenta las siguientes propiedades:

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

La variabilidad de la C_{max} y del AUC de la metformina en comprimidos de liberación prolongada para un mismo paciente es comparable a la observada con los comprimidos de metformina de liberación inmediata.

Al administrar 2 comprimidos de liberación prolongada de 500 mg junto con alimentos, el AUC aumenta aproximadamente un 70% (C_{max} y T_{max} aumentan solo ligeramente).

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

Al administrar el comprimido de liberación prolongada de 500 y 750 en condiciones de ayuno, el AUC disminuye un 30% (C_{max} y T_{max} no se ven afectados).

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

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

Distribución

RE-2023-51015488-APN-DT#JGM

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se particiona en los eritrocitos, lo que representa un compartimiento de distribución secundario. El pico en sangre es inferior al pico plasmático y aparece aproximadamente en el mismo momento. El volumen medio de distribución (Vd) oscila entre 63 y 276 litros.

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 mL/min)

Monoterapia y en combinación con otros agentes antidiabéticos orales en diabetes mellitus tipo 2 :

- Glucophage XR 1000 debe administrarse en una toma diaria con la cena. La dosis máxima recomendada es de 2000 mg de Metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día.

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

- Si con Glucophage XR en una toma diaria con una dosis máxima de 2000 mg diarios no se logra el control glucémico, se deberá considerar un esquema de dosificación en dos tomas diarias. Se recomienda administrar ambas dosis junto con alimentos, con el desayuno y con la cena. Si aun así no se logra el control glucémico, se podrá cambiar a los pacientes a comprimidos estándar de clorhidrato de metformina hasta una dosis máxima de 3000 mg diarios.

- En el caso de cambio desde otro antidiabético oral, suspender el otro agente e iniciar Glucophage XR. El período de ajuste de dosis debe comenzar con Glucophage XR 500 o XR 750 antes de cambiar a Glucophage XR 1000 según ha sido indicado previamente.

- Glucophage XR 750 está indicado para pacientes que ya son tratados con comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata). La dosis de Glucophage XR 750 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata), hasta una dosis máxima de 1500 mg administrados con la cena. Después de 10 a 15 días, se recomienda chequear que la dosis de Glucophage XR 750 mg sea adecuada según las mediciones de glucosa en la sangre.

Combinación con insulina

Para lograr un mejor control de la glucosa sérica puede administrarse clorhidrato de metformina e insulina en una terapia combinada. Se recomienda una dosis inicial de Glucophage XR de 500 o XR 750 mg en una toma diaria con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajustará en función de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de la dosis, se debería considerar el cambio a Glucophage XR 1000 mg.

Ancianos

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

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y, al menos, una vez al año a partir de entonces. En pacientes expuestos a un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada, se debe evaluar la función renal con mayor frecuencia, p. ej., cada 3-6 meses

TFG (mL/min)	Dosis máxima diaria total	Consideraciones adicionales
60 – 89	2000 mg	Puede considerarse la reducción de la dosis en relación con la disminución de la función renal.
45 – 59	2000 mg	Deben revisarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo) antes de considerar la iniciación de la administración de metformina. La dosis inicial es, como máximo, la mitad de la dosis Máxima.
30 – 44	1000 mg	
< 30	-	La metformina está contraindicada

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min)
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
 - administración intravascular de medios de contraste iodados (ver “Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, tal como:
 - insuficiencia cardiaca descompensada
 - insuficiencia respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente
 - shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incrementa el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), la metformina se debe interrumpir de forma temporal y se recomienda contactar con un médico.

Los medicamentos que puedan alterar de manera aguda la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINEs) se deben iniciar con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier proceso asociado a hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (< 7,35 mmol/l) y un aumento del nivel plasmático de lactato (>5 mmol/L) y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

Se debe evaluar la TFG antes de iniciar el tratamiento y, de forma regular a partir de entonces, ver sección Posología/Dosificación. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG < 30 mL/min y se debe interrumpir de forma temporal en presencia de trastornos que alteren la función renal, ver sección Contraindicaciones.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina puede usarse con un monitoreo regular de la función cardíaca y renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca inestable, metformina está contraindicada (ver sección Contraindicaciones).

Administración de medios de contraste iodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede ocasionar la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por tanto, la administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobada que es estable.

Cirugía

Se debe suspender la administración de metformina en el momento de una cirugía con anestesia general, espinal o anestesia epidural. La terapia puede reiniciarse no antes de 48 horas después de una cirugía o la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya establecido que la función renal es normal y comprobado que es estable.

Otras precauciones:

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación alcohólica está asociada con un aumento en el riesgo de acidosis láctica particularmente en el caso de:

- ayuno, desnutrición o
- deterioro hepático.

Agentes de contraste iodados

La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba y no se debe reanudar hasta pasadas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable, ver sección Advertencias y precauciones y Posología/Dosificación.

Asociaciones que requieren precaución para la administración

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., 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 un estrecho control de la función renal.

Los medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides [por vía sistémica y local] y simpaticomiméticos), agonistas beta-2, danazol y clorpromazepina a altas dosis de 100 mg por día.

Se deberán realizar con mayor frecuencia controles de glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento. En caso de necesidad, ajuste la dosis del antidiabético durante el tratamiento con el otro medicamento y al suspenderlo.

Transportadores catiónicos orgánicos (TCO)

La metformina es un substrato de ambos transportadores TCO1 y TCO2.

La coadministración de metformina con:

- Substratos/inhibidores de TCO1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.
- Inductores de TCO1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y eficacia.

- Substratos/inhibidores de TCO₂ (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y por consiguiente causar un aumento de la concentración de metformina en plasma. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando esos medicamentos son co-administrados con metformina y puede ser considerado un ajuste de dosis particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Fertilidad, Embarazo y período de lactancia

Embarazo

La hiperglucemia no controlada en la fase periconcepcional y durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas, pérdida del embarazo, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y mortalidad perinatal. Es importante mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal durante el embarazo, para reducir el riesgo de resultados adversos relacionados con la hiperglucemia para la madre y su hijo.

La metformina atraviesa la placenta con niveles que pueden ser tan altos como las concentraciones maternas.

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 resultados expuestos) de un estudio de cohorte basado en registros y datos publicados (metanálisis, estudios clínicos y registros) no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas ni toxicidad feto/neonatal después de la exposición a la metformina en la fase periconcepcional y/o durante el embarazo.

Hay evidencia limitada y no concluyente sobre el efecto de la metformina en el resultado del peso a largo plazo de los niños expuestos en el útero. La metformina no parece afectar el desarrollo motor y social hasta los 4 años de edad en niños expuestos durante el embarazo, aunque los datos sobre los resultados a largo plazo son limitados.

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de metformina durante el embarazo y en la fase periconcepcional como complemento o alternativa a la insulina.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna humana. No se han observado efectos adversos en recién nacidos/infantes amamantados. Sin embargo, dado que solo existe información limitada, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o discontinuar metformina, considerando el beneficio del amamantamiento y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

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

Datos preclínicos de seguridad

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

REACCIONES ADVERSAS

En la información posterior a la comercialización y en ensayos clínicos controlados, los eventos adversos en pacientes tratados con Glucophage® XR fueron similares en naturaleza y severidad a los reportados en pacientes tratados con Glucophage® de liberación inmediata. Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito, las cuales desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos.

Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse con Glucophage® XR.

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

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

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: trastornos del gusto.

Deficiencia de vitamina B12.

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

- Trastornos gastrointestinales

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

- Trastornos cutáneos y subcutáneos

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

- Trastornos metabólicos y de nutrición

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

- Trastornos hepato biliares:

Muy raros: reportes aislados de anomalías en los estudios sobre la función hepática o hepatitis que remite al suspender la administración de metformina.

Sobredosificación

Aún después de la ingestión de dosis de hasta 85 g de Glucophage® XR, no se ha reportado hipoglucemia, pero en tales circunstancias sí se han presentado casos de acidosis láctica.

Se puede inducir el vómito si la ingesta ocurrió en los 30 minutos previos, y se debe realizar un lavado gástrico.

Una sobredosis alta o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

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

RE-2023-51015488-APN-DT#JGM

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Por otras consultas:

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

PRESENTACIONES

Glucophage® XR 500

Envase conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada para venta al público, y 500 ó 1000 comprimidos de liberación prolongada para exclusivo Uso Hospitalario.

Glucophage® XR 750 y 1000

Envase conteniendo 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 comprimidos de liberación prolongada para venta al público, y 112, 120, 180 ó 600 comprimidos de liberación prolongada para exclusivo Uso Hospitalario.

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

MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 42.855

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández, Farmacéutica.

Glucophage® XR 500: elaborado en Merck Sante s.a.s., Semoy, Francia.

Glucophage® XR 750: elaborado en Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Glucophage® XR 1000: elaborado en Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Importado y distribuido por Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral Lemos 2809, Los Polvorines, Prov. Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532
elea.com

Glucophage® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Fecha de última revisión: CCDS 8 21 Diciembre 2020

Farm. Laura A. B. Hernández
Directora Técnica y Apoderada
M.N. 15573 M.P. 21953
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

RE-2023-51015488-APN-DT#JGM



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-66617374- ELEA PHOENIX -prospectos Comprimidos lib prolongada- Certificado N42.855

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.15 17:49:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.15 17:49:58 -03:00