



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

Disposición

Número: DI-2018-2358-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 13 de Marzo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-009271-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009271-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada QUEXEL SR / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg – 850 mg – 1000 mg, aprobada por Certificado N° 56.725.

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 los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 SANOFI – AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada QUEXEL SR / METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg – 850 mg – 1000 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-29346819-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-29346867-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.725, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009271-17-9

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.03.13 09:31:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.13 09:31:36 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

QUEXEL® SR
METFÓRMINA CLORHIDRATO 500 mg - 850 mg- 1000 mg
Comprimidos de liberación prolongada – vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido de liberación prolongada de 500mg contiene:

Metformina clorhidrato 95%: 526,3 mg (equivalente a 500 mg de metformina clorhidrato)
Excipientes: povidona K30; povidona K90; crospovidona; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa K100; óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido de liberación prolongada de 850mg contiene:

Metformina clorhidrato 95%: 894,7 mg (equivalente a 850 mg de metformina clorhidrato)
Excipientes: povidona K30; povidona K90; crospovidona; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa K100.

Cada comprimido de liberación prolongada de 1000mg contiene:

Metformina clorhidrato 95%: 1053,0 mg (equivalente a 1000 mg de metformina clorhidrato)
Excipientes: povidona K30; povidona K90; crospovidona; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa K100; óxido de hierro rojo.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE A LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético oral.
Código ATC: A10BA02

INDICACIONES

QUEXEL® SR está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto los niveles basales como postprandiales de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no provoca hipoglucemia ni en sujetos normales ni en pacientes con diabetes tipo 2 (excepto en circunstancias especiales - Ver Precauciones-) como tampoco causa hiperinsulinemia.

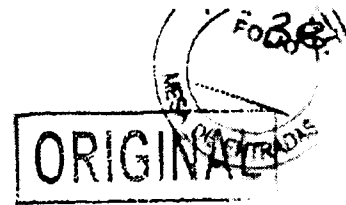
Modo y mecanismo de acción

Se sabe que el compuesto actúa de modo distinto a otros antihiper glucemiantes orales. Algunas acciones que podrían explicar su actividad antihiper glucemiante incluyen: disminución de la producción hepática de glucosa, disminución de la absorción intestinal de glucosa y mejora en la sensibilidad periférica a la insulina por incremento de la captación y utilización de glucosa.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
ApoDERADA

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PI_sav003-Mar17 Aprobado por RN DERM#ANMAT

IF 2017-20246810
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Co-Directora Técnica
Página 1 de 13
página 1 de 13



Farmacocinética

Absorción y Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 500 mg de metformina administrada en ayunas fue de aproximadamente 50-60%. Estudios en los cuales se utilizaron dosis orales únicas de 500 a 1500 mg y 850 a 2550 mg de metformina, indicaron ausencia de proporcionalidad de biodisponibilidad en relación a la dosis, lo cual sería debido más a disminución de la absorción que a alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen la magnitud y retardan la absorción de metformina, tal como lo evidencia una disminución de aproximadamente el 40% en los niveles plasmáticos pico, una reducción de alrededor del 25% en la ABC (área bajo la curva) y un retardo de unos 35 minutos en el tiempo a la concentración plasmática pico luego de la administración de una dosis única de 850 mg de metformina acompañando a la comida, comparando con los mismos parámetros para igual dosis en condiciones de ayuno. La traducción clínica de estas alteraciones no es conocida.

Después de una dosis oral única de metformina en comprimidos de liberación prolongada, la $C_{m\acute{a}x}$ se alcanza a un valor promedio de de 7 horas y en un rango de 4 a 8 horas. Los niveles plasmáticos máximos son aproximadamente un 20% menores comparados con la misma dosis de metformina en comprimidos de liberación inmediata. Sin embargo, el grado de absorción, medido como ABC (área bajo la curva), es similar al de la metformina de liberación inmediata.

En el estado estacionario, el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ son menos proporcionales a la dosis de metformina de liberación prolongada, en el rango de 500 mg a 2000 mg administrados una vez al día. Los niveles plasmáticos máximos son aproximadamente 0,6 – 1,1 – 1,4 – 1,8 $\mu\text{g/ml}$ para 500, 1000, 1500 y 2000 mg en una dosis diaria, respectivamente. El grado de absorción de la metformina (medida como ABC) para metformina de liberación prolongada en dosis diaria única de 2000 mg es similar al de la misma dosis diaria total administrada en comprimidos de 1000 mg dos veces al día. Luego de la administración repetida de metformina comprimidos de liberación prolongada, la metformina no se acumula en plasma.

La variabilidad intrasujeto de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC para metformina es comparable para comprimidos de liberación prolongada y para comprimidos de liberación inmediata.

Aunque el grado de absorción de la metformina (medida como ABC) a partir de comprimidos de liberación prolongada, aumentó un 50% cuando se administró con alimentos, no hubo efecto de los alimentos en la $C_{m\acute{a}x}$ y en el $T_{m\acute{a}x}$ de metformina. Tanto las comidas altas como bajas en grasas tuvieron el mismo efecto sobre la farmacocinética de la metformina de liberación prolongada.

Distribución

El volumen aparente de distribución de la metformina, luego de una dosis única de 850 mg fue de 654 ± 358 l. La metformina prácticamente no se combina con las proteínas plasmáticas y puede ser ubicada dentro de eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. Siguiendo dosis y esquemas posológicos habituales, los niveles plasmáticos de equilibrio (steady-state) se alcanzan en 24-48 horas y son generalmente <1 $\mu\text{g/ml}$. Durante ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos de metformina no excedieron los 5 $\mu\text{g/ml}$, inclusive después de las dosis máximas.

Metabolismo y Eliminación

La metformina se excreta sin metabolizar en orina (no se han identificado metabolitos en humanos). Asimismo no sigue metabolismo hepático ni excreción biliar. La depuración renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el de creatinina lo que indica que la secreción tubular sería la principal vía de eliminación de metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida se elimina por vía renal dentro de las primeras 24 horas, su vida media de eliminación es de alrededor de 6,2 horas. La vida media



de eliminación hemática es de aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocitaria podría ser un compartimiento de distribución.

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2: En presencia de función renal normal, no hay diferencias entre la farmacocinética de dosis simples o múltiples entre pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos sanos ni hay acumulación de metformina en ninguno de los grupos con la dosis clínica habitual. La farmacocinética de metformina comprimidos de liberación prolongada en pacientes con diabetes tipo 2, es comparable a la de adultos normales sanos.

Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con disminución de la función renal (basado en la depuración de creatinina), las concentraciones plasmáticas de la metformina aumentan y su vida media hemática se prolonga; asimismo su depuración renal disminuye en función de la depuración de creatinina (Léanse "Contraindicaciones" y "Advertencias")

Insuficiencia hepática: no se han conducido estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Ancianos: los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en ancianos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total disminuye, la vida media aumenta y la $C_{m\acute{a}x}$ aumenta en comparación con valores de adultos sanos. De estos datos podría inferirse que las modificaciones farmacocinéticas de la metformina en relación con la edad podrían obedecer a cambios en la función renal, por lo que se sugiere la realización de una evaluación de la función renal en mayores de 80 años previo al inicio del tratamiento.

Niños: luego de la administración de una dosis oral única de 500 mg de metformina acompañando a los alimentos, el promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y ABC difirieron en menos de un 5% en pacientes diabéticos tipo 2 con edades comprendidas entre 12 y 16 años, de las correspondientes a adultos sanos de entre 20 a 45 años de edad apareados por sexo y edad, todos ellos con función renal normal.

Sexo: los parámetros farmacocinéticos de la metformina no difieren significativamente entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2 de acuerdo al sexo (hombres = 19, mujeres = 16). De un modo semejante, en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue comparable entre hombres y mujeres.

Etnia: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de metformina en relación con la raza. En ensayos clínicos controlados, el efecto antihiper glucémico de la metformina fue comparable en población blanca (n=249), negra (n=51) e hispana (n=24).

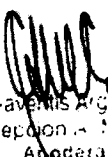
POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología será establecida por el médico en función del proceso a tratar y las características del paciente, sin exceder la dosis máxima recomendada. La dosis máxima de QUEXEL® SR en adultos es de 2000 mg/día.

El olvido de la ingesta de una dosis nunca debe ser corregido incrementando la dosis siguiente. Las medidas para solucionar errores (especialmente olvido de una dosis, saltar una comida o cuando la dosis no puede ingerirse en el horario prescripto) deben ser acordadas de antemano entre médico y paciente.

QUEXEL® SR debe administrarse una vez al día, con la cena. El tratamiento debe iniciarse con una dosis baja, con aumento gradual de la misma, tanto para reducir los efectos adversos gastrointestinales como para permitir la identificación de la dosis mínima requerida para el adecuado control glucémico del paciente.

Durante la iniciación del tratamiento y el ajuste de dosis, la glucosa plasmática en ayunas debe ser usada para determinar la respuesta terapéutica e identificar la dosis mínima efectiva para el paciente. A partir de entonces, se medirá la hemoglobina glicosilada a intervalos de aproximadamente 3 meses. El objetivo terapéutico debe ser disminuir la glucosa plasmática


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Canton
Aprobada

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PI_sav003-Mar17 Aprobado por Disposición ANMAT IF 2017-20346810-ARNDERM#ANMAT


sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati

página 3 de 13
Buenos Aires - M.N. 16.040
CO-Directora Técnica



en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada a lo normal o casi normal utilizando la dosis mínima eficaz de QUEXEL® SR, ya sea en uso como monoterapia o en combinación con sulfonilurea o insulina.

El monitoreo de la glucosa en sangre y de la hemoglobina glicosilada también permitirá la detección de falla primaria, es decir, la insuficiencia en la reducción de la glucosa en sangre a la dosis máxima recomendada del medicamento, y la falla secundaria, es decir, la pérdida de la adecuada respuesta de reducción de glucosa en sangre después de un periodo inicial de eficacia.

La administración a corto plazo de QUEXEL® SR suele ser suficiente durante períodos de pérdida transitoria del control en pacientes usualmente bien controlados solo con dieta.

Los comprimidos de QUEXEL® SR se deben tragar enteros y nunca triturar o masticar. Ocasionalmente, los ingredientes inactivos de QUEXEL® SR serán eliminados en las heces como una masa suave e hidratada.

Como orientación, se sugieren los siguientes parámetros:

Adultos: En general, no se presentan respuestas clínicamente significativas a dosis inferiores a 1500 mg/día. Sin embargo, se recomienda una dosis inicial baja y un incremento gradual de la misma, para minimizar los síntomas gastrointestinales.

La dosis inicial habitual de QUEXEL® SR (metformina clorhidrato en comprimidos de liberación prolongada) es de 500 mg una vez al día con la cena. El aumento de dosis debe hacerse en incrementos de 500 mg semanalmente, hasta un máximo de 2000 mg una vez al día con la cena. Si el control glucémico no se logra con 2000 mg de QUEXEL® SR una vez al día, puede ser considerada la administración de 1000 mg de QUEXEL® SR, dos veces al día (con el almuerzo y con la cena). Si son necesarias dosis más altas de metformina, los pacientes deberían ser tratados con metformina comprimidos de liberación inmediata hasta un máximo de 2550 mg/día.

En pacientes ya tratados con metformina de liberación inmediata, la dosis inicial de QUEXEL® SR debería ser equivalente a la de metformina comprimidos de liberación inmediata.

Tras el cambio a comprimidos de liberación prolongada, el control glucémico debe efectuarse estrictamente, y en consecuencia, el ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos: La seguridad y eficacia de QUEXEL® SR no ha sido establecida en niños (menores de 17 años de edad).

Insuficiencia renal

La GFR (por sus siglas en inglés), debe evaluarse antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina y al menos una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse más frecuentemente, por ejemplo, de 3 a 6 meses.

GFR ml/min	Dosis máxima total diaria (dividida en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60-89	3000 mg	La reducción de la dosis se puede considerar en relación con la disminución de la función renal.
45-59	2000 mg	Los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica (Ver "Precauciones") deben ser revisados antes de considerar la iniciación de la metformina. La dosis inicial es como máximo la mitad
30-44	1000 mg	



		de la dosis máxima
<30	-	La metformina está contraindicada

Transferencia desde otra terapia antidiabética

Cuando los pacientes pasan de una terapia con agentes hipoglucemiantes orales estándar (excepto clorpropamida) a QUEXEL® SR, generalmente no es necesario un periodo de transición. Al cambiar clorpropamida por QUEXEL® SR, se debe tener cuidado durante las primeras dos semanas debido a la retención prolongada de clorpropamida en el cuerpo, que conduce a la superposición de efectos de ambas drogas y posible hipoglucemia.

Terapia concomitante de QUEXEL® SR con sulfonilureas en pacientes adultos

Si los pacientes no han respondido con cuatro semanas de dosis máxima de monoterapia con QUEXEL® SR, se debe considerar la adición gradual de una sulfonilurea oral mientras se continúa con QUEXEL® SR a la dosis máxima, inclusive si ha ocurrido falla primaria o secundaria a la sulfonilurea. Actualmente hay disponibles datos de interacción clínica y farmacocinética droga-droga solo para metformina más gliburida (glibenclamida) y glimepirida. Con terapia concomitante de QUEXEL® SR y sulfonilurea, el control deseado de la glucosa en sangre puede obtenerse por ajuste de dosis de cada droga. Sin embargo, se debe intentar identificar la dosis efectiva mínima de cada droga para lograr este objetivo. Con la terapia concomitante de QUEXEL® SR y sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia asociado a la terapia con sulfonilurea continúa y puede incrementarse. Se deben tomar las precauciones apropiadas (léase la información del prospecto de la sulfonilurea respectiva).

Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente en uno a tres meses de terapia concomitante con la dosis máxima de QUEXEL® SR y la dosis máxima de sulfonilurea oral, se deben considerar otras alternativas terapéuticas, incluyendo el cambio a insulina con o sin QUEXEL® SR.

Terapia concomitante de QUEXEL® SR con insulina en pacientes adultos

La dosis actual de insulina se debe continuar al iniciar la terapia con QUEXEL® SR. La terapia con QUEXEL® SR en los pacientes tratados con insulina debe iniciarse con 500 mg una vez al día. Para los pacientes que no responden adecuadamente, la dosis de QUEXEL® SR debe ser incrementada 500 mg después de una semana de tratamiento y 500 mg cada dos semanas hasta lograr el control glucémico adecuado. La dosis máxima diaria recomendada para QUEXEL® SR es de 2000 mg. En pacientes que reciben terapia concomitante de insulina y QUEXEL® SR, se recomienda reducir la dosis de insulina en un 10% a 25% cuando la concentración de glucosa en sangre en ayunas disminuye a menos de 120 mg/dl. El ajuste adicional se debe individualizar basado en la respuesta hipoglucemiante.

CONTRAINDICACIONES

QUEXEL® SR está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad o disfunción renal (sugerido por niveles de creatinina sérica de $\geq 1,5$ mg/dl en hombres y $\geq 1,4$ mg/dl en mujeres, o valores anormales de clearance de creatinina) la cual puede deberse a otras condiciones tales como shock, infarto agudo de miocardio y/o septicemia (Léase Precauciones y Advertencias)
- Antecedentes de hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los integrantes de la fórmula.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma. La cetoacidosis diabética debería ser tratada con insulina.
- Insuficiencia renal severa (GFR < 30 ml/min)



La administración de metformina debería ser temporariamente discontinuada si el paciente va a ser sometido a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste, en tales circunstancias podría precipitarse una alteración aguda de la función renal. (Ver Precauciones)

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero potencialmente fatal, que puede ocurrir por acumulación de metformina durante su empleo. Cuando se produce, su tasa de mortalidad puede llegar al 50%. La acidosis láctica también puede ser consecuencia de varias situaciones fisiopatológicas que incluyen a la diabetes mellitus y toda vez que exista hipoperfusión y/o hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles de lactato hemático elevados (>5 mmol/l), descenso del pH hemático, trastornos hidroelectrolíticos con aumento de la reserva de aniones (anión gap) y de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está relacionada con un caso de acidosis láctica, generalmente sus niveles plasmáticos son generalmente >5 $\mu\text{g/ml}$. La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes bajo tratamiento con metformina es muy baja (alrededor de 0,03 casos/1000 pacientes-año; con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 pacientes-año). Los casos reportados han correspondido primariamente a pacientes diabéticos con insuficiencia renal marcada, incluyendo aquellos con enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo asociados con múltiples trastornos médico/quirúrgicos en pacientes polimedicados. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca aguda o inestable quienes se encuentran en riesgo de hipoperfusión/hipoxemia, se encuentran en mayor riesgo de sufrir acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa en relación al grado de insuficiencia renal y la edad del paciente. En consecuencia, el riesgo de esa eventualidad podría ser reducido considerablemente mediante el monitoreo regular y sistemático de la función renal en pacientes bajo tratamiento con metformina y la administración del fármaco a la menor dosis posible. En particular, el tratamiento de los ancianos debería acompañarse del monitoreo cuidadoso de la función renal. Ya que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica, no debería administrarse metformina a pacientes de más de 80 años de edad, a menos que la depuración de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra comprometida. Además, debería suspenderse inmediatamente la administración de metformina ante la eventualidad de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación y/o sepsis. Debido a que la insuficiencia hepática puede disminuir significativamente la capacidad del organismo para aclarar lactato, la metformina debería evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Los pacientes deberían ser advertidos respecto a los riesgos del consumo de alcohol cuando se encuentren recibiendo metformina ya que el primero potencia los efectos de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Además, la metformina debería ser temporariamente discontinuada con anterioridad a la realización de estudios radiológicos que conlleven la administración intravascular de sustancias de contraste o cualquier intervención quirúrgica (Léase Precauciones). El comienzo de la acidosis láctica a menudo suele ser sutil y estar acompañado de síntomas inespecíficos tales como malestar, mialgias, distress respiratorio, somnolencia, discomfort abdominal. Puede estar asociado con hipotermia, hipotensión y bradiarritmias con marcada acidosis. Tanto el paciente como el médico deben estar advertidos sobre la posible importancia del desarrollo de tales síntomas y el paciente debería comunicar inmediatamente al médico ante la aparición de tales síntomas (Léase Precauciones). La administración de metformina deberá ser inmediatamente interrumpida hasta que el cuadro clínico se



esclarezca. La determinación de electrolitos, cetonas, glucemia y, de ser necesario, pH, lactato hemático y nivel de metformina pueden resultar de utilidad. Una vez que el paciente se haya estabilizado en cualquier nivel de dosis de metformina, los trastornos gastrointestinales que suelen ser comunes al inicio de la terapia, es raro que puedan deberse a la administración de metformina y ellos podrían deberse a acidosis láctica o a otros procesos severos. Niveles de lactato venoso en ayunas por encima de valores normales pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que se encuentren recibiendo metformina no necesariamente indican el desarrollo de una acidosis láctica inminente y podrían reflejar otras circunstancias tales como la falta de control de la diabetes, actividad física excesiva, obesidad o problemas técnicos con el manejo de la muestra (Ver Precauciones). La acidosis láctica debería ser sospechada en cualquier paciente diabético con acidosis sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). La acidosis láctica constituye una emergencia médica y debe ser tratada en medio hospitalario. En pacientes con acidosis láctica bajo tratamiento con metformina, el compuesto debería ser inmediatamente suspendido e instituir prontamente medidas de apoyo adecuadas. Ya que la metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min en condiciones hemodinámicas adecuadas), se recomienda iniciar prontamente hemodiálisis para corregir la acidosis y remover la metformina eventualmente acumulada. Tal manejo a menudo da como resultado la pronta reversión de los síntomas y la recuperación. (Léanse Contraindicaciones y Precauciones)

La acumulación de metformina ocurre cuando hay un empeoramiento agudo de la función renal y aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea severa o vómitos, fiebre o disminución de la ingesta de líquidos), se debe interrumpir temporalmente la metformina y se recomienda contactarse con su médico.

Los medicamentos que pueden afectar gravemente la función renal (como los antihipertensivos, los diuréticos y los AINEs) deben iniciarse con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica, son: ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática, diabetes controlada inadecuadamente, cetosis, ayuno prolongado y cualquier condición asociada con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica (Ver "Contraindicaciones " e "Interacciones")

Los pacientes y/o cuidadores deben estar informados del riesgo de acidosis láctica. En caso de síntomas sospechosos, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos en los diagnósticos de laboratorio son disminución del pH de la sangre (<7.35), aumento de los niveles plasmáticos de lactato (>5 mmol/l) y aumento de la brecha aniónica y la relación lactato/piruvato.

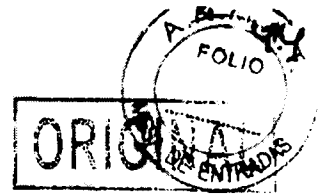
Administración de agentes de contraste yodados

La administración intravascular de un agente de contraste yodado puede conducir a una nefropatía de contraste, lo que resulta en una acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La metformina debe interrumpirse antes o en el momento del procedimiento por imágenes y no debe reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que se haya reevaluado la función renal y se haya comprobado que está estable (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" e "Interacciones")

Función renal

La GFR debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y con regularidad (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN").

La metformina está contraindicada en pacientes con GFR <30 ml/min y debe suspenderse temporalmente en presencia de condiciones que alteren la función renal (Ver "Contraindicaciones")



Cirugía

La metformina debe interrumpirse en el momento de una cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La terapia no puede reiniciarse antes de las 48 horas posteriores a la cirugía o el restablecimiento de la nutrición oral y siempre que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado estable.

PRECAUCIONES

Resultados macrovasculares: No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de reducción de riesgo macrovascular con QUEXEL® SR o con cualquier otra droga contra la diabetes.

Estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste radiológico (p. ej.: urograma excretor, colangiografía intravenosa, angiografía, tomografía computada con contraste, etc.): el empleo de sustancias de contraste iodadas pueden alterar en forma aguda la función renal y se las ha relacionado con acidosis láctica en pacientes bajo tratamiento con metformina (Léase Contraindicaciones). En consecuencia, en aquellos pacientes en que dichos estudios se hallen planificados, debería interrumpirse antes de realizar los mismos y esperar 48 hs antes de reinstituir la administración de metformina luego de verificar el buen funcionamiento renal.

Estados hipóxicos: el shock de cualquier causa, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia, se han correlacionado con acidosis láctica y pueden además ser causa de hiperazoemia prerrenal. De presentarse alguno de esos cuadros, la administración de metformina deberá ser suspendida de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: la administración de metformina debería ser suspendida ante la eventualidad de realizar cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la restricción de la ingesta de alimentos y agua). Asimismo, el tratamiento no debería reinstituirse hasta que se recupere la posibilidad de ingesta oral y se verifique el normal funcionamiento renal.

Ingesta de alcohol: el alcohol puede potenciar la actividad de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes deberán ser advertidos sobre las eventuales consecuencias del consumo agudo o crónico de alcohol mientras se encuentren bajo tratamiento con metformina.

Alteración de la función hepática: ya que la alteración del funcionamiento hepático se ha asociado en ocasiones con acidosis láctica, la administración de metformina debería evitarse en individuos con evidencia clínica o de laboratorio de afección hepática.

Niveles de vitamina B₁₂: la metformina puede disminuir los niveles de vitamina B₁₂ en aproximadamente el 7% de los pacientes bajo tratamiento. Esto probablemente obedecería a disminución de la absorción de vitamina B₁₂. Rara vez se asocia anemia y es rápidamente reversible, tras la suspensión del tratamiento o la administración de vitamina B₁₂. Se recomienda control frecuente de los índices hemáticos. Ciertos individuos como aquellos con trastornos de la absorción de vitamina B₁₂ o calcio parecen estar más predispuestos al desarrollo de valores subnormales de vitamina B₁₂. En tales pacientes se sugiere controles cada 2 a 3 años de los niveles de vitamina B₁₂.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en los niveles séricos de vitamina B₁₂, que puede causar neuropatía periférica. Se recomienda el monitoreo del nivel de vitamina B₁₂ (ver "Reacciones adversas").

Cambios en el cuadro clínico de diabéticos tipo 2 previamente bien controlados: los pacientes que desarrollen anomalías clínicas o de laboratorio (particularmente aquellas mal definidas o inespecíficas) deberían ser evaluados en búsqueda de cetoacidosis o acidosis láctica. Si se verificara la existencia de acidosis, la administración de metformina deberá ser



SANOFI



inmediatamente suspendida al tiempo que se inicia el tratamiento adecuado (Léase Advertencias).

Pacientes con hipotiroidismo: Se recomienda el monitoreo regular de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides en pacientes con hipotiroidismo (ver "Reacciones adversas").

Hipoglucemia: habitualmente no se presenta hipoglucemia en pacientes que se encuentren recibiendo metformina sola; pero la misma puede ocurrir cuando la ingesta calórica es inadecuada, cuando el nivel de actividad física supera el aporte energético o con el empleo concomitante de otros agentes hipoglucemiantes (sulfonilureas, insulina) o etanol. Los ancianos, debilitados, o alcohólicos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente vulnerables al desarrollo de hipoglucemia. El cuadro puede ser difícil de reconocer en ancianos y en quienes se encuentran bajo tratamiento con β -bloqueantes.

Pérdida del control glucémico: puede ocurrir en pacientes estabilizados cuando son sometidos a situaciones de stress tales como fiebre, traumatismos, infección, cirugía y alteraciones emocionales. En tales circunstancias, puede ser necesario suspender la metformina y administrar temporalmente insulina para corregir el cuadro; luego de superada la situación desencadenante puede reinstituirse el tratamiento con metformina. La capacidad de los hipoglucemiantes orales de controlar los valores glucémicos puede disminuir en algunos pacientes a lo largo del tiempo; Esto puede deberse a la progresión de la enfermedad de base o a una disminución de la respuesta a la droga. Tal circunstancia se conoce como fallo secundario, diferenciándose de la primaria que es aquella en la cual la medicación no es efectiva durante la terapia inicial. De producirse dicha eventualidad debería considerarse la modificación del esquema de tratamiento incluyendo la posibilidad de insulinización.

INTERACCIONES

No se recomienda el uso concomitante con:

Alcohol: La intoxicación con alcohol se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en los casos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Agentes de contraste yodados: La metformina debe interrumpirse antes o durante el procedimiento por imágenes y no reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que se haya reevaluado la función renal y se haya comprobado que esté estable (Ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "Advertencias").

Combinaciones que requieren precauciones de uso

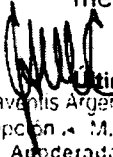
Algunos medicamentos pueden afectar negativamente la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, por ejemplo AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, inhibidores de ECA, antagonistas de receptores de angiotensina II y diuréticos, especialmente diuréticos de asa. Cuando se inicia o usa estos medicamentos en combinación con metformina, es necesario un estrecho monitoreo de la función renal.

Fenprocumona: la metformina puede disminuir el efecto anticoagulante de la fenprocumona. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho del INR.

Levotiroxina: la levotiroxina puede reducir el efecto hipoglucémico de la metformina. Se recomienda el monitoreo de los niveles de glucosa en sangre, especialmente cuando se inicia o se detiene la terapia de la hormona tiroidea, y la dosis de metformina se debe ajustar de ser necesario.

Glibenclamida: se observaron disminuciones en la ABC y C_{max} de la sulfonilurea aunque no se conoce en profundidad el correlato clínico de dicha interacción.

Furosemida: en agudo, la furosemida incrementó los niveles plasmáticos y C_{max} de la metformina un 22% y la AUC un 15%, sin cambio significativo en el clearance renal de metformina. La metformina disminuyó la C_{max} y la ABC de la furosemida un 31% y 12%


Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PI_sav003-Mar17
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
Aprobada

IF-2017-29346819-APN-DEPM#ANMAT
sanofi-aventis Argentina
Natalia R. Donati
Farmacéutica M.N. 16.049
Directora Técnica
Página 9 de 13
página 9 de 13



respectivamente; asimismo disminuyó la vida media terminal de la furosemida alrededor del 32% sin modificación significativa del clearance renal del diurético. No se dispone de información acerca de la co administración de ambas drogas al ser utilizadas crónicamente.

Nifedipina: en agudo la coadministración de nifedipina incrementó la C_{max} y AUC de la metformina un 20% y 9% respectivamente, incrementando su eliminación en orina pero sin modificación del T_{max} y la vida media.

Drogas catiónicas: que se excretan por el sistema de transporte tubular renal como: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, cimetidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina, teóricamente tienen el potencial de competir con la metformina por el sistema de transporte tubular. Tal interacción entre metformina y cimetidina ha sido observada tras dosis única o múltiples en voluntarios sanos con aumentos de hasta un 60% en los niveles plasmáticos pico de la metformina y un 40% de aumento en la concentración en sangre total y ABC del hipoglucemiante. La metformina no modificó los parámetros farmacocinéticos de la cimetidina. Aunque la posibilidad de tales interacciones (con excepción de la cimetidina) continúan siendo teóricas, se recomienda especial precaución cuando se coadministre metformina con drogas que puedan competir por el sistema de excreción renal de la misma.

Otras: ciertas drogas tienden a inducir hiperglucemia y pueden alterar el control glucémico. Las mismas incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, antagonistas del calcio e izoniazida. Cuando las mismas deban coadministrarse con metformina se recomienda control estricto de los niveles de glucemia. Si la coadministración se interrumpe debe preverse la posibilidad de hipoglucemia. En voluntarios sanos la metformina no alteró los parámetros farmacocinéticos de compuestos como el propranolol y el ibuprofeno. La metformina casi no se combina con las proteínas plasmáticas; en consecuencia, es poco probable que modifique los parámetros farmacocinéticos de drogas con alta ligadura a proteínas plasmáticas como salicilatos, sulfas, cloramfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas que presentan una alta unión proteica.

Embarazo

No existen estudios controlados suficientes en mujeres embarazadas. La metformina no fue teratogénica en ratas en dosis de hasta 600 mg/kg/día (de 2 a 6 veces superior a las humanas máximas). La determinación de las concentraciones fetales demostró un pasaje parcial de la barrera hematoplacentaria. En ausencia de información clínica suficiente, la metformina no debería administrarse durante el embarazo a excepción de indicación expresa del médico tratante

Lactancia

Estudios en ratas lactantes muestran que metformina se excreta en la leche y alcanza niveles comparables a los del plasma. No se han llevado a cabo estudios similares en madres que amamantan. Debido a que el potencial de hipoglucemia en los lactantes puede existir, se debe decidir si interrumpir la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Si QUEXEL® SR se discontinuara, y la dieta sola no es adecuada para el control de la glucemia, debe considerarse la terapia con insulina.

Monitoreo de la función renal

La metformina se excreta significativamente a través de riñones y el grado de riesgo de acumulación de la misma y acidosis láctica se incrementa con el grado de compromiso de la función renal. En consecuencia, los pacientes con niveles séricos de creatinina por arriba de límites normales de acuerdo a edad no debieran recibir metformina. En pacientes de edad avanzada, la dosis de metformina debería ser cuidadosamente titulada a la menor efectiva

para un adecuado control glucémico, ya que los individuos de edad avanzada pueden presentar deterioro de la función renal. En gerontes (≥ 80 años de edad), la función renal debería ser regularmente monitoreada mientras se encuentren recibiendo metformina y debería mantenerse la mínima dosis útil. (No debería titularse a la dosis máxima). (Ver Advertencias y Posología y Forma de Administración). Antes de iniciar un tratamiento con metformina y al menos una vez al año a partir de entonces, debe verificarse el funcionamiento renal. En pacientes en quienes se anticipa el deterioro de la función renal, el monitoreo de la misma deberá ser más frecuente. La administración de metformina debería interrumpirse ante la evidencia de alteración de la función renal.

Uso concomitante de medicaciones que puedan afectar la función renal o la eliminación de metformina: el uso concomitante de medicación/es que puedan afectar la función renal, resultar en cambios hemodinámicos significativos o interfieran con la eliminación de la metformina, tales como drogas catiónicas que son eliminadas por secreción tubular renal (Ver Precauciones e Interacciones), debería efectuarse con precaución.

Teratogenia, carcinogenicidad, mutagenicidad: La metformina no evidenció potencial teratogénico en ratas. Asimismo no hay evidencia de efecto carcinogénico ni mutagénico. Sin embargo pudo observarse un incremento en la incidencia de pólipos uterinos benignos en ratas tratadas a dosis de 900 mg/kg/día. Tampoco se vió afectada la fertilidad de las ratas al recibir metformina.

Población pediátrica: No existe evidencia clínica suficiente respecto a eficacia y seguridad de QUEXEL® SR en pacientes pediátricos diabéticos tipo 2 (menores de 17 años).

Ancianos: No existe evidencia clínica suficiente respecto a la eficacia y seguridad del empleo de metformina en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 65 años de edad. Adicionalmente debe tenerse presente la posibilidad de disminución de la función renal en dicho rango etario con el aumento del riesgo de acumulación de metformina (Ver Precauciones, Advertencias y Reacciones Adversas) y por eso solo debe utilizarse con precaución a medida que la edad del paciente aumenta. Sólo debería ser utilizado en pacientes con función renal normal. Se debe prestar especial atención a la titulación de la dosis, monitoreando la función renal regularmente y sin titular la droga hasta la dosis máxima. Particularmente en ancianos, es necesario el monitoreo de la función renal para ayudar a prevenir la acidosis láctica.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos más habitualmente reportados fueron: diarrea, náuseas / vómitos, dispepsia/acidez, flatulencia, dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, mareos, cefalea, infección respiratoria superior y alteración del gusto.

Con frecuencia desconocida, han sido reportados:

- Desórdenes del sistema linfático y de la sangre: Anemia hemolítica.
- Desórdenes del sistema nervioso: Encefalopatía.
- Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo: Fotosensibilidad.
- Desórdenes del metabolismo y nutrición: Neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12 (se ha reportado en la experiencia postcomercialización).

Investigaciones: Reducción de los niveles de tirotrófina en pacientes con hipotiroidismo. Hipomagnesemia en el contexto de diarrea.

SOBREDOSIFICACIÓN

Se han reportado casos de sobredosis de metformina de hasta 50 gr. Se ha reportado hipoglucemia en el 10 % de los casos. Se ha reportado acidosis láctica en el 32 % de los casos de sobredosis con metformina. (Léase "Advertencias"). En caso de sobredosificación se recomiendan control de los parámetros vitales y medidas de apoyo sintomático. La



metformina es dializable con un clearance de creatinina de hasta 170 ml/min. bajo buenas condiciones hemodinámicas. En consecuencia, la hemodiálisis puede ser útil para remover droga acumulada en pacientes en quienes se sospeche sobredosificación con metformina. En el contexto de una sobredosis de metformina, puede aparecer pancreatitis.

PRESENTACIÓN

Envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase

No utilizar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, la Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 56.725

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

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

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655/4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

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

Representante exclusivo en Paraguay sanofi-aventis Paraguay S.A.

Av. Costanera y Calle 3, Parque Industrial Barrail, Asunción.

Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.

Reg. M.S.P. y B.S. N°:

Venta bajo receta.

D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Prof. N° 4372

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS AV. GRAL. SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS.

TEL.: 204-800

Importado por:

sanofi-aventis del Ecuador, S.A.

Quito-Ecuador. Registro Sanitario: 30215-05-12

Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
Apoderada

IF-2017-29346819-ARNDERM#ANMAT
Aprobado por Disposición N° 12 de 13
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia D. Dornali
Farmacéutica - M.N. 16.040
página 12 de 13
Directora Técnica



sanofi-aventis de Guatemala S.A.
Registro Sanitario: PF.....

sanofi-aventis de Venezuela, S.A.
RIF. J-30308848-1

**Costa Rica
El Salvador
Honduras
Nicaragua
Panamá
Rep. Dominicana**

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PI_sav003-Mar17 - Aprobado por Disposición N°:


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PI_sav003-Mar17 Aprobado por Disposición N°: **IE 2017-29346819-APN-DERM#ANMAT**
Página 13 de 13



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-29346819-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Noviembre de 2017

Referencia: prospectos 9271-17-9 certif 56725

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 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: 2017.11.22 14:27:14 -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: 2017.11.22 14:27:14 -03'00'



SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

QUEXEL® SR
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - 850 mg - 1000 mg
Comprimidos de liberación prolongada - vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.
Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
Utilice siempre Quexel® SR como su médico le ha indicado.
Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es QUEXEL® SR y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar QUEXEL® SR
3. ¿Cómo debo tomar QUEXEL® SR?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar y mantener QUEXEL® SR?
6. Información adicional

1. ¿Qué es Quexel® SR y para qué se utiliza?

La metformina, principio activo de QUEXEL® SR, es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto los niveles basales como postprandiales de glucosa. QUEXEL® SR está indicado como adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

2. Antes de tomar Quexel® SR

No tome QUEXEL® SR en los siguientes casos:

- Enfermedad o disfunción renal, la cual puede deberse a otras condiciones tales como shock, infarto agudo de miocardio y/o septicemia
- Antecedente de falla completa a la terapia con sulfonilureas
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico, antecedentes de compromiso severo de la función cardiovascular
- Enfermedad vascular periférica
- Antecedentes de trastornos asociados con acidosis láctica como alcoholismo, insuficiencia respiratoria, shock o cualquier otra condición que pueda determinar hipoxemia
- Severa restricción dietaria

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PIP_sav003-Mar17 - Aprobado por Disposición N°:

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
Apoderada

Página 1 de 5
IF-2017-29346867-APN-DERMAT/ANMAT

sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Directora Técnica

página 1 de 5



- Deshidratación
- Antecedentes de hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los componentes de la fórmula
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma
- Embarazo y lactancia, salvo que el médico le indique lo contrario
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Insuficiencia renal severa

Tenga especial cuidado con QUEXEL® SR

Su médico le informará sobre potenciales riesgos y beneficios de QUEXEL® SR y terapias alternativas. Así como de la importancia de la adherencia a las instrucciones de la dieta, de un programa regular de ejercicios, de la medición regular de la glucosa en sangre, la hemoglobina glicosilada, la función renal y los parámetros hematológicos.

Deberá estar informado sobre el riesgo de *acidosis láctica*, sus síntomas y las condiciones que predisponen a su desarrollo, (como se señala en "Advertencias" Y "Precauciones").

Usted será advertido de discontinuar QUEXEL® SR y avisar de inmediato a su médico, si ocurre: hiperventilación inexplicable, mialgia, malestar, somnolencia inusual u otros síntomas inespecíficos.

Una vez que se alcanza la estabilización con cualquier dosis de QUEXEL® SR, es improbable que síntomas gastrointestinales, comunes durante la iniciación de la terapia con metformina, estén relacionados a la droga. La ocurrencia tardía de síntomas gastrointestinales puede ser debida a la acidosis láctica u otra enfermedad seria.

No debe consumir excesivamente alcohol, ya sea en forma aguda o crónica, mientras recibe QUEXEL® SR.

El monitoreo inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina/hematocrito e índices de células rojas sanguíneas) y función renal (creatinina sérica), debe ser efectuado al menos una vez al año.

En pacientes con hipotiroidismo, se recomienda un monitoreo regular de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en los niveles séricos de vitamina B₁₂, que puede causar neuropatía periférica. Su médico puede recomendarle el monitoreo del nivel de vitamina B₁₂.

La administración intravascular de un agente de contraste yodado puede conducir a una nefropatía de contraste, lo que resulta en una acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. Su médico le indicará si debe discontinuar el tratamiento con metformina, y cuándo debe reanudarlo.

Puede que su médico le indique interrumpir metformina en el momento de una cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. No reanude el tratamiento hasta que su médico se lo indique.

La administración de metformina debería suspenderse en caso de procedimientos quirúrgicos (excepto en procedimientos menores, que no requieran restricción en la ingesta de alimentos y agua)

Uso con otros medicamentos

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PIP_sav003-Mar17 - Aprobado por Disposición N°:

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
Apoderada

Página 2 de 5
IF-2017-29346867-APN-DER#ANMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



SANOFI

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta

Especialmente glibenclamida, furosemida, nifedipina, drogas catiónicas, antiinflamatorios no esteroides (AINEs), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), fenpropumona y levotiroxina.

3. ¿Cómo debo tomar Quexel® SR?

Siga exactamente las instrucciones de administración de QUEXEL® SR indicadas por su médico.

Se recomienda una dosis inicial baja y un incremento gradual de la misma, para minimizar los síntomas gastrointestinales.

Como orientación, la dosis inicial habitual de QUEXEL® SR (metformina clorhidrato en comprimidos de liberación prolongada) es de 500 mg una vez al día con la cena.

QUEXEL® SR debe ser tragado entero, no masticarse ni triturarse, y que los ingredientes inactivos ocasionalmente pueden ser eliminados en las heces como una masa blanda que puede parecerse a la tableta original.

La respuesta a toda terapia diabética debe ser monitoreada con mediciones periódicas de la glucosa en sangre en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada, con el objetivo de disminuir estos niveles hasta el rango normal. Durante el ajuste inicial de dosis, la glucosa en ayunas puede ser usada para determinar la respuesta terapéutica. A partir de entonces, deben ser monitoreadas glucosa y hemoglobina glicosilada. La medición de hemoglobina glicosilada puede ser especialmente útil para evaluar el control a largo plazo (Léase "POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN").

Si tomó más que la dosis prescrita, puede darse la aparición de pancreatitis en el contexto de una sobredosis de metformina.

4. Posibles efectos adversos

QUEXEL® SR en monoterapia usualmente no causa hipoglucemia, aunque si puede producirse cuando es usado en combinación con sulfonilureas orales e insulina. Cuando se inicia terapia combinada, usted debe ser advertido sobre los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, y las condiciones que predisponen a su desarrollo.

Aunque la anemia megaloblástica rara vez se ha visto en terapias con QUEXEL® SR, si se sospecha, debe excluirse la deficiencia de vitamina B₁₂.

Al igual que todos los medicamentos, QUEXEL® SR puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los eventos adversos más habitualmente reportados fueron: diarrea, náuseas, dispepsia/acidez, flatulencia, dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, mareos, dolor de cabeza, infección respiratoria superior y alteración del gusto.

Con frecuencia desconocida, han sido reportados: Anemia hemolítica, reducción de los niveles de tiroxina en pacientes con hipotiroidismo, hipomagnesemia en el contexto de diarrea; encefalopatía, fotosensibilidad y casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener Quexel® SR?

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30 °C

Última revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PIP_sav003-Mar17 - Aprobado por Disposición N°:

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
Apoderada

Página 3 de 5
IF-2017-29346867-APN-DEAM#ANMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase,
No usar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6. Información adicional

Composición de Quexel® SR

Cada comprimido de liberación prolongada de 500mg contiene:

Metformina clorhidrato 95%: 526,3 mg (equivalente a 500 mg de metformina clorhidrato)

Excipientes: povidona K30; povidona K90; crospovidona; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa K100; óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido de liberación prolongada de 850mg contiene:

Metformina clorhidrato 95%: 894,7 mg (equivalente a 850 mg de metformina clorhidrato)

Los demás componentes son: povidona K30; povidona K90; crospovidona; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa K100.

Cada comprimido de liberación prolongada de 1000mg contiene:

Metformina clorhidrato 95%: 1053,0 mg (equivalente a 1000 mg de metformina clorhidrato)

Los demás componentes son: povidona K30; povidona K90; crospovidona; almidón pregelatinizado; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa K100; óxido de hierro rojo.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE A LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

Envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 56.725

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

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

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PIP_sav003-Mar17 - Aprobado por Disposición N°:

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
Apothecaria

Página 4 de 5
IF-2017-29346867-APN-DEP#ANMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica - M.N. 16.000
Co-Directora Técnica



HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655/4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES
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

Representante exclusivo en Paraguay **sanofi-aventis Paraguay S.A.**
Av. Costanera y Calle 3, Parque Industrial Barrail, Asunción.
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Reg. M.S.P. y B.S. N°:
Venta bajo receta.
D. Técnica: Q.F. Jefferson L. Garbin - Reg. Prof. N° 4372.
EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS AV. GRAL. SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS.
TEL.: 204-800

Importado por:


sanofi-aventis del Ecuador, S.A.
Quito-Ecuador. Registro Sanitario 30215-05-12
Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.


sanofi-aventis de Guatemala S.A.
Registro Sanitario: PF.....

sanofi-aventis de Venezuela, S.A.
RIF. J-30308848-1

Costa Rica
El Salvador
Honduras
Nicaragua
Panamá
Rep. Dominicana

Última Revisión: GCDS V01_QUEXEL SR_PIP_sav003-Mar17 - Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción - M. Cantón
Aprobada


Página 5 de 5
IF-2017-29346867-APN-DERM#ANMAT
sanofi-aventis Argentina S.A.
Natalia R. Donati
Farmacéutica M.N. 16.040
Co-Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
· 2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-29346867-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Noviembre de 2017

Referencia: inf pacientes 9271-17-9 certif 56725

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 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: 2017.11.22 14:27:22 -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: 2017.11.22 14:27:22 -03'00'