



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

DISPOSICIÓN Nº **3016**

BUENOS AIRES, **31 MAY 2012**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002052-11-7 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

5
A



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

DISPOSICIÓN Nº **3016**

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

5. Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y el Decreto Nº 425/10.



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

DISPOSICIÓN N° **3016**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial QUEXEL SR y nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma .

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD



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

DISPOSICIÓN N° **3016**

CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-002052-11-7

DISPOSICIÓN N°: **3016**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3016**

Nombre comercial: QUEXEL SR.

Nombre/s genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTO TOME 4340. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

5.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: QUEXEL SR.

Clasificación ATC: A10BA02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 500 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:



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

3016

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.63 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 5.26 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.70 mg, POVIDONA K 90 10.52 mg, POVIDONA K 30 6.84 mg, CROSPVIDONA 1.05 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K100 M 125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: QUEXEL SR.

Clasificación ATC: A10BA02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.



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

3016

Concentración/es: 850 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.47 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8.947 mg, POVIDONA K 90 17.895 mg, POVIDONA K 30 11.63 mg, CROSPVIDONA 1.789 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K100 M 185.30 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses

5 Forma de conservación: CIONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: QUEXEL SR.

Clasificación ATC: A10BA02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES



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

ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 1000 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.26 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 10.53 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.25 mg, POVIDONA K 90 21.06 mg, POVIDONA K 30 13.68 mg, CROSPVIDONA 2.106 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K100 M 206.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.


Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA°30C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **3016**

M
R


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **3016**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTÓ A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

DISPOSICIÓN Nº **3016**

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002052-11-7

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **3016**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificadorios característicos:

Nombre comercial: QUEXEL SR.

Nombre/s genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: SANTO TOME 4340. CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificadorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA.

M



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

DISPOSICIÓN Nº 3016

Nombre Comercial: QUEXEL SR.

Clasificación ATC: A10BA02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 500 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.63 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 5.26 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.70 mg, POVIDONA K 90 10.52 mg, POVIDONA K 30 6.84 mg, CROSPVIDONA 1.05 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K100 M 125 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

DISPOSICIÓN N° 3016

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: QUEXEL SR.

Clasificación ATC: A10BA02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 850 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.47 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 8.947 mg, POVIDONA K 90 17.895 mg, POVIDONA K 30 11.63 mg, CROSPVIDONA 1.789 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K100 M 185.30 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CIONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

DISPOSICIÓN Nº 3016

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA.

Nombre Comercial: QUEXEL SR.

Clasificación ATC: A10BA02.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO ADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL GLUCEMICO EN PACIENTES ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 1000 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.26 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 10.53 mg, OXIDO DE HIERRO ROJO 0.25 mg, POVIDONA K 90 21.06 mg, POVIDONA K 30 13.68 mg, CROSPVIDONA 2.106 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA K100 M 206.75 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA°30C.



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

DISPOSICIÓN Nº **3016**

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. el Certificado Nº **56725**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **31 MAY 2012** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **3016**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

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

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada de 500mg contiene:

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

Excipientes: povidona K30: 6,84mg; povidona K90: 10,52mg; crospovidona 1,05 mg; almidón pregelatinizado 5,26 mg; estearato de magnesio 2,63 mg; hidroxipropilmetilcelulosa K100: 125mg; óxido de hierro amarillo 0,7 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de 850mg contiene:

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

Excipientes: povidona K30: 11,63 mg; povidona K90: 17,89mg; crospovidona 1,789 mg; almidón pregelatinizado 8,947mg; estearato de magnesio 4,47mg; hidroxipropilmetilcelulosa K100: 185 mg

Cada comprimido de liberación prolongada de 1000mg contiene:

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

Excipientes: povidona K30: 13,68mg; povidona K90: 21,06mg; crospovidona 2,106mg; almidón pregelatinizado 10,53mg; estearato de magnesio 5,26mg; hidroxipropilmetilcelulosa K100: 206,75 mg; óxido de hierro rojo 0,25mg

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

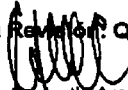
Acción farmacológica

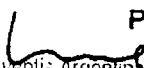
La metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto los niveles basales como postprandiales de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no provoca hipoglucemia ni en sujetos normales ni en pacientes 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.

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacólogo M.N. 13.585
Co-Director Técnico

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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 (mediada 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 $C_{máx}$ y en el $T_{máx}$ 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.

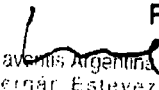
Metabolismo y Eliminación

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

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


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

Página 2 de 13


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernar Estevez
Farmacólogo - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

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 - FORMA 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 en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada a lo normal o casi normal utilizando la

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:

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

Página 3 de 13

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacólogo - M.N. 13.585
Co-Director Técnico

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 período 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).

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 período 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.

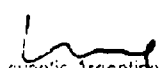
Terapia concomitante de QUEXEL® SR con sulfonilureas en pacientes adultos

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).

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:

Página 4 de 13


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico - M.N. 15.585

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.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma. La cetoacidosis diabética debería ser tratada con insulina.


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 μ 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

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


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


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Hernán Estrovez
 Farmacología - M.N. 13.599
 Co-Director Técnico


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)


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.: urografa excretor, colangiografía intravenosa,

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estrovez
Farmacéutico - M.H. 13.588
Co-Director Técnico

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 reinstaurar 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 reinstaurarse 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.

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

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 encuentren 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 reinstaurarse el tratamiento con metformina. La capacidad de

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:

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

sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estévez
Farmacólogo - I.A.N. 13.585
Co-Director Técnico

Página 7 de 13

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 insulización.

INTERACCIONES

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% 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 tiroides, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, antagonistas del calcio e isoniazida. 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

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:

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

Página 8 de 13
sanofi-aventis Argentina S.A.
Gerardo Belver
Farmacéutico - M.B. 13.500
Co-Director Técnico

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

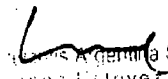
Los eventos adversos más habitualmente reportados fueron: diarrea, náuseas / vómitos, dispepsia/acidez, flatulencia, dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, mareos, cefalea, infección respiratoria superior y alteración del gusto.

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

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


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


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

Página 9 de 13

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. **Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar/usar este medicamento
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo
Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico
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 y/o farmacéutico

1. Qué es QUEXEL® SR y para qué se utiliza
2. Antes de tomar QUEXEL® SR
3. Cómo tomar QUEXEL® SR
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de QUEXEL® SR

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
- 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

Tenga especial cuidado con QUEXEL® SR

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Hernán Estevez
Farmacéutico M.N. 13.585
Co-Director Técnico

Página 10 de 13

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 advertidos 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.

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

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 las enzima convertidora de angiotensina (IECAs), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs).

3. Cómo 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.

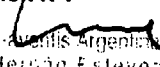
La respuesta a toda terapia diabética debe ser monitoreada con mediciones periódicas de la glucosa en sangre en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada, con el objetivo de disminuir estos niveles hasta el rango normal. Durante el ajuste inicial de dosis, la glucosa en ayunas puede ser usada para 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").

4. Posibles efectos adversos

QUEXEL® SR en monoterapia usualmente no causa hipoglucemia, aunque sí puede producirse cuando es usado en combinación con sulfonilureas orales e insulina. Cuando se

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


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

 **Página 11 de 13**
 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Hernán Estevez
 Farmacéutico M.N. 15385
 Co-Director Técnico

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.

5. Conservación de QUEXEL® SR
QUEXEL® SR debe conservarse a temperatura ambiente inferior a 30 °C

PRESENTACIONES

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.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en ELEA S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353 (C1417AZE) C.A.B.A., Argentina

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

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 DEL:


HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6886/2247

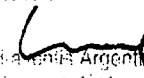
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:

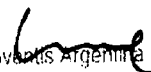

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Última Revisión: QUEXEL SR_sav001/Dic10 - Aprobado por Disposición N°:


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica y Lic. 13.585
Coordinadora Técnica

HISTORICO DE CAMBIOS

Versión	Motivo del cambio / documentos	
QUEXEL SR_sav001/Dic10	Aprobado ANMAT	
	Safety information	
	RCP/SmPC	
	Texto de referencia	GLUCOPHAGE SR (FDA); GLUCOPHAGE SR (Merck Serono Argentina)
	Circuito	


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


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Hernán Estevez
 Farmacéutico M.N. 13.585
 Co-Director Técnico



PROYECTO DE RÓTULO

QUEXEL® SR
METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg
Comprimidos de liberación prolongada – vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada 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; c.s.
NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE A LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

Posología: Según prescripción médica

Contenido: 30 comprimidos de liberación prolongada

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Lote:

Vence:

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en ELEA S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353 (C1417AZE) C.A.B.A., Argentina


sanofi-aventis Argentina S.A.


Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica.


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



QUEXEL® SR
METFORMINA CLORHIDRATO 850 mg
Comprimidos de liberación prolongada – vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada 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; c.s.

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

Posología: Según prescripción médica

Contenido: 30 comprimidos de liberación prolongada

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Lote:

Vence:

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en ELEA S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353 (C1417AZE) C.A.B.A., Argentina

sanofi-aventis Argentina S.A.


Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica.

Se deja expresa constancia que los envases que contienen 60 y 100 comprimidos solo difieren en su contenido neto.


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



QUEXEL® SR
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg
Comprimidos de liberación prolongada – vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada 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; c.s.
NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE A LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

Posología: Según prescripción médica

Contenido: 30 comprimidos de liberación prolongada

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C.

Lote:

Vence:

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en ELEA S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353 (C1417AZE) C.A.B.A., Argentina

sanofi-aventis Argentina S.A.


Av. Tomkinson 2054 (B1642EMU), San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica.

Se deja expresa constancia que los envases que contienen 60 y 100 comprimidos solo difieren en su contenido neto.


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


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica