



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 10297

BUENOS AIRES, 15 SET. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010656-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SANTE SAS representada en la Argentina por la firma LABORATORIO ELEA S.A.I.C. y F., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto GLUCOPHAGE - GLUCOPHAGE XR / CLORHIDRATO DE METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE METFORMINA 500 mg - 850 mg y 1000 mg - COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA CLORHIDRATO DE METFORMINA 500 mg - 750 mg y 1000 mg, autorizado por el Certificado N° 42.855.

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

VP
V.F.

↗



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 10297

Que a fojas 366 y 367 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 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 los proyectos de prospectos COMPRIMIDOS RECUBIERTOS fojas 54 a 89, desglosándose fojas 54 a 65, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA fojas 90 a 119 desglosándose fojas 90 a 99; e información para el paciente COMPRIMIDOS RECUBIERTOS fojas 121 a 144, desglosándose fojas 121 a 128, COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA fojas 145 a 165, desglosándose fojas 145 a 151, para la Especialidad Medicinal denominada GLUCOPHAGE - GLUCOPHAGE XR / CLORHIDRATO DE METFORMINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CLORHIDRATO DE METFORMINA 500 mg - 850 mg y 1000 mg - COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA CLORHIDRATO DE

VP
V.F.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° - **10297**

METFORMINA 500 mg - 750 mg y 1000 mg, propiedad de la firma MERCK SANTE SAS representada en la Argentina por la firma LABORATORIO ELEA S.A.I.C. y F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 42.855 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente N° 1-0047-0000-010656-16-2

DISPOSICIÓN N°

10297

mel

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
V.F.

15 SET. 2016

Laboratorio
ELEA



PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

- 10297

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

Venta Bajo Receta

Industria Francesa

Composición:

Cada comprimido de **GLUCOPHAGE 500 mg** contiene:

Metformina clorhidrato 500 mg (equivalente a 390 mg de Metformina base)
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido de **GLUCOPHAGE 850 mg** contiene:

Metformina clorhidrato 850 mg (equivalente a 663 mg de Metformina base)
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido de **GLUCOPHAGE 1000 mg** contiene:

Metformina clorhidrato 1000 mg (equivalente a 780 mg de Metformina base)
Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, Opadry c.s.

Acción terapéutica:

Antihiper glucemiante oral.

Indicaciones:

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

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

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

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 1 de 12

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

J.F.

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Características farmacológicas / Propiedades:**Acción farmacológica:**

Grupo farmacoterapéutico: Antihiper glucemiante oral. Biguanidas. Código ATC: A10BA02. La Metformina pertenece al grupo de las biguanidas con acción antihiper glucémica, que disminuye los niveles basales y post prandiales de glucemia. No estimula la liberación de insulina, por eso no produce hipoglucemia.

La Metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

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

La Metformina estimula la síntesis de glucógeno actuando sobre la glucógeno sintasa. Aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT, en inglés) conocidos hasta el momento. En el hombre, independientemente de su actividad sobre la glucemia, la Metformina posee efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos: reduce el colesterol total, LDL, y los niveles de triglicéridos.

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

Farmacocinética

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

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

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

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

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

Página 2 de 12

U.F.
Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APULRADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Faneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496



1029 **FLA** Laboratorio

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Metabolismo: es excretada sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación: el aclaramiento renal de la Metformina es > 400 ml/min., indicando que es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

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

Características en grupos específicos de pacientes
Trastorno renal

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

Población pediátrica:

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

Estudio de dosis múltiple: Los datos se restringen a un estudio. Luego de dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día por 7 días, en pacientes pediátricos, la concentración plasmática pico (Cmax) y la exposición sistémica (AUC0-t) se redujeron en aproximadamente 33% y 40%, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día por 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente, basándose en el control glucémico, esto tiene relevancia clínica limitada.

Posología - Modo de Administración:

Adultos

Monoterapia y en combinación con otros agentes antidiabéticos orales

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

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

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

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

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

V.F.

Lab. ELFA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODIADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elfa S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496



PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
10297 ELEA

Combinación con insulina

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

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

Pacientes con insuficiencia renal:

Metformina puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderado, etapa 3a (aclaramiento de creatinina [CrCl] 45-59 mL/min o tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] 45-59 mL/min/1.73m²), solo en ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de la dosis: La dosis inicial es 500 o 850 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg diarios, administrados en 2 dosis divididas. La función renal debe ser monitoreada estrechamente (cada 3-6 meses). Si CrCl o eGFR se reduce a <45 ml/min p <45 ml/min/1.73m² respectivamente, metformina debe suspenderse inmediatamente.

Población pediátrica

Monoterapia y en combinación con insulina

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

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

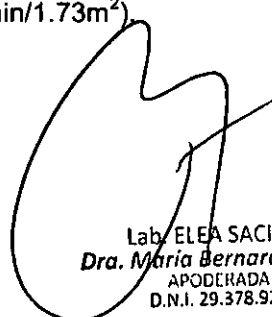
La dosis máxima recomendada de Metformina clorhidrato es de 2 g/ día, dividido en 2 ó 3 tomas,

*NOTA: Los comprimidos de **GLUCOPHAGE 1000 mg** pueden partirse en dos mitades iguales.*

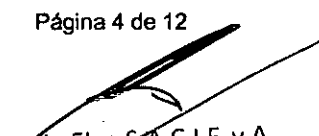
Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la Metformina clorhidrato o cualquiera de los excipientes, listados en Composición cuali y cuantitativa.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética), precoma diabético.
- Insuficiencia renal moderada (etapa 3b) y grave o disfunción renal (CrCl<45 ml/min o eGFR < 45 ml/min/1.73m²).

V.F.



Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925



Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

- Estados agudos que pueden alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, shock.
- Enfermedades que pueden causar estados de hipoxia tisular (especialmente enfermedades agudas o empeoramiento de enfermedades crónicas) como: insuficiencia cardiaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

Advertencias y Precauciones:**Acidosis láctica:**

Es un trastorno metabólico muy infrecuente pero grave (tasa de mortalidad elevada en ausencia de tratamiento rápido). Los factores de riesgo incluyen diabetes pobremente controlada, cetosis, ayunos prolongados, ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y toda condición asociada con la hipoxia (tales como insuficiencia cardiaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa), (ver también sección Contraindicaciones)

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver sección Contraindicaciones), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o AINEs).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguido de coma. Los valores de diagnóstico de laboratorio son disminución del pH sanguíneo (menor a 7.35), niveles de lactato en plasma por encima de 5 mmol/L, aumento de la brecha aniónica y de la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (ver Sobredosificación).

U.F.

Lab. ELEA SACIFYA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 5 de 12

Laboratorio Elea S.A.C.F. y A.
Farm. Fernando G. Tonéguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

10297

Laboratorio
ELEA



Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Dado que la Metformina se excreta por vía renal, antes de iniciar el tratamiento debe controlarse el aclaramiento de creatinina (el cual puede estimarse a partir de los niveles de creatinina en suero usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR y luego controlarse regularmente, por lo menos una vez al año, en pacientes con función renal normal y por lo menos 2 a 4 veces al año en pacientes con valores de aclaramiento de creatinina en el límite inferior de normalidad y en ancianos.

Metformina está contraindicada cuando el CrCl es <45 ml/min (eGFR < 45 ml/min/1.73m²) (ver Contraindicaciones).

En los pacientes de edad avanzada la disminución de la función renal es asintomática pero frecuente.

Debe prestarse especial atención a aquellas situaciones en las que la función renal puede alterarse, por ejemplo, en caso de deshidratación o cuando se inicia un tratamiento con antihipertensivos o diuréticos y cuando se inicia un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. En estos casos, también se recomienda controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardiaca:

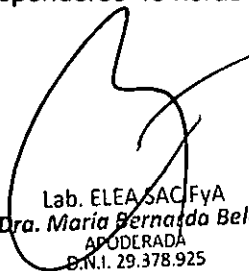
Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen mayor riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, metformina puede usarse con un monitoreo regular de la función cardiaca y renal.

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

Administración de medios iodados de contraste:

La administración intravascular de agentes de contraste iodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. En pacientes con eGFR >60 ml/min/1.73m², el clorhidrato de metformina debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el estudio y el tratamiento no debe retomarse antes de transcurridas 48 hs, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y esta no se haya deteriorado más (ver Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción).

En pacientes con trastorno renal moderado (eGFR entre 45 y 60 ml/min/1.73m²), metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración de medios de

U.F.

Lab. ELEA SAC FyA
Dra. María Bernatda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 6 de 12

Laboratorio Elea S.A. C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

10297 **ELEA** Laboratorio



contraste iodados y no reiniciarse hasta pasadas al menos 48 horas, y solo tras haber reevaluado la función renal y comprobado que no se ha deteriorado más (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Cirugía:

La Metformina debe discontinuarse 48 hs antes de una cirugía bajo anestesia general, espinal o peridural. El tratamiento no debe ser retomado hasta 48 hs después de la cirugía o la reinstauración de la nutrición oral y se debe reiniciar únicamente luego de asegurarse de que la función renal es normal.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal. La cantidad limitada de información sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Estudios en animales no indican efectos dañinos relacionados con el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planea el embarazo y durante el mismo, se recomienda no tratar la diabetes con Metformina sino con insulina para mantener la glucemia tan próxima a valores normales como sea posible, a modo de disminuir el riesgo de malformaciones fetales.

Lactancia

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

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

Fertilidad

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

Población pediátrica

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

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

Niños entre 10 y 12 años de edad:

Página 7 de 12

U.F.

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Maria Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A. C.I.F. y A
Farm. Fernando G. Tonello
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



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

Hipoglucemia:

No se produce hipoglucemia cuando se administra esta medicación bajo las circunstancias usuales de uso, pero puede darse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio físico no es compensado por una suplementación calórica adecuada o durante el uso concomitante de otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

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

Pérdida del control de la glucosa:

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

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

Otras precauciones:

- Todos los pacientes deben continuar con la dieta y la distribución regular en la ingesta de carbohidratos. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con la dieta restringida en calorías.
- Los análisis sanguíneos usuales para el control de la diabetes debe realizarse normalmente.
- La Metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilureas o meglitinidas)

Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción:

Página 8 de 12

Lab. ELEA SAC FyA
Dra. María Bernirda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A. S.r.l. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.F.

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

10297
Laboratorio
ELEA



Uso concomitante no recomendado:

Alcohol: existe mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicaciones alcohólicas agudas, particularmente en casos de ayuno, de desnutrición o de insuficiencia hepática. Se debe evitar el consumo de alcohol o medicamentos que lo contengan.

Medios de contraste iodados

La administración intravascular de productos de contraste iodados puede producir alteración de la función renal y así conducir a la acumulación de Metformina y un riesgo mayor de acidosis láctica.

En pacientes con $eGFR > 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, metformina debe suspenderse antes o al momento de realizarse el estudio y no reiniciarse hasta pasadas al menos 48 horas, y solo tras haber reevaluado la función renal y comprobado que no se ha deteriorado más.

En pacientes con trastorno renal moderado ($eGFR$ entre 45 y 60 ml/min/1.73m^2), metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración de medios de contraste iodados y no reiniciarse hasta pasadas al menos 48 horas, y solo tras haber reevaluado la función renal y comprobado que no se ha deteriorado más.

Otras combinaciones que requieren precauciones de uso:

- **Furosemida:** puede aumentar la concentración de Metformina.
- **Nifedipina:** en un estudio realizado se observó que cuando se administran concomitantemente estas drogas, se incrementa el C_{max} plasmática de la Metformina y el AUC en aproximadamente 20 % y 9 %, respectivamente y aumenta la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no son afectados. La nifedipina parece aumentar la absorción de Metformina. La Metformina tiene efectos mínimos sobre la nifedipina.
- **Drogas catiónicas:** por ej. amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtirene, trimetoprima o vancomicina, que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente presentan una interacción potencia con la Metformina por competencia en los sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado que esta interacción entre la Metformina y la cimetidina oral en individuos sanos con dosis únicas y múltiples, con un 60 % de incremento del pico plasmático de Metformina y de la concentración sanguínea total y 40 % de incremento en plasma y en sangre total del AUC de Metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en los estudios con dosis simples. La Metformina no tiene efectos sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones sean teóricas (excepto para la cimetidina), un cuidadoso monitoreo del paciente y ajustes en la dosificación de las drogas administradas es recomendable cuando se administren Metformina y medicación catiónica excretada por el sistema secretor tubular renal proximal.
- **Medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca:** Glucocorticoides (por vía sistémica y local), agonistas β_2 , danazol, clorpromazina en dosis elevadas (100 mg/día) y diuréticos: poseen actividad hiperglucemiante intrínseca. Se debe informar al paciente y realizar controles más frecuentes de la glucemia, en especial al inicio del

V.F.

Página 9 de 12

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Mcria Fernanda Belay
ABDULRADA
D.M. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A. C.A.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

tratamiento. De ser necesario, se debe ajustar la dosis de **GLUCOPHAGE** durante el tratamiento con la otra medicación y hasta el momento de su interrupción.

- Diuréticos, especialmente diuréticos de asa: Estos pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial de reducir la función renal.
- *Transportadores catiónicos orgánicos (OCT)*: La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:
 - Sustratos/inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.
 - Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y eficacia.
 - Sustratos/inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib)

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

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

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

Reacciones adversas:

Las frecuencias de reacciones adversas se definen del siguiente modo:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$, $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Raras $\geq 1/10000$, $< 1/1000$

Muy raras $< 1/10000$

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

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

Alteraciones del sistema nervioso:

Frecuentes: Alteraciones del gusto.

Alteraciones gastrointestinales:

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

Página 10 de 12

U.f.
Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Togneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



Alteraciones de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Alteraciones nutricionales y del metabolismo:

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

Absorción reducida de Vitamina B₁₂ con disminución de sus niveles en sangre durante tratamientos prolongados con Metformina. Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Alteraciones hepatobiliares:

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

Población pediátrica

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

Sobredosificación:

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

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

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

Presentaciones:

GLUCOPHAGE 500 y 850 mg: Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.

GLUCOPHAGE 1000 mg: Envases conteniendo 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

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

Página 11 de 12

U.F.

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. Maria Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.855.
Importado y Distribuido por Laboratorio Elea S.A.C.I.F y A. Sanabria 2353, CABA.
Dir. Tec.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Glucophage® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Fecha de última revisión:

V.F.

Lib. ELEA S.A.C.I.F.Y.A.
Dra. Maria Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 79.378.925

Página 12 de 12

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR , Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

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

Venta Bajo Receta

Industria Alemana / Francesa

Fórmula cuali-cuantitativa:

GLUCOPHAGE XR 500 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Metformina clorhidrato (Equivalente a 390 mg de Metformina base)	500,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2208	358,0 mg
Celulosa microcristalina	102,0 mg
Carboximetilcelulosa sódica	50,0 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa 2910	10,0 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg

GLUCOPHAGE XR 750 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Metformina clorhidrato (equivalente a 585,00 mg de Metformina base)	750,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	294,240 mg
Carmelosa sódica	37,500 mg
Estearato de magnesio	1,500 mg

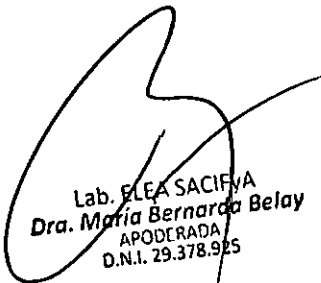
GLUCOPHAGE XR 1000

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Metformina clorhidrato (equivalente a 780,00 mg de Metformina base)	1000,000 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	392,300 mg
Carmelosa sódica	50,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg

Acción terapéutica:

Hipoglucemiante oral.

U.F.

Lab. ELEA S.A.C.I.F.A.
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 1 de 10
Laboratorio Elea S.A.C.I.F.A. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

Indicaciones:

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

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

Propiedades farmacológicas:**Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: A10BA02: Hipoglucemiante oral.

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

La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas**Absorción**

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

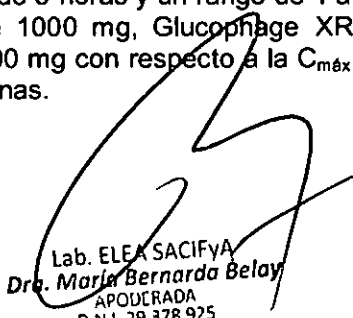
Después de una única administración oral de 1500 mg de Glucophage XR 750 mg, se alcanza una concentración plasmática pico media de 1193 ng/ml con un valor promedio de 5 horas y un rango de 4 a 12 horas.

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

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

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

Página 2 de 10

U.F.

Lab. ELEA SACIFYA
Dr. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A.C. F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

El producto bioequivalente presenta las siguientes propiedades:

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

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

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

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

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

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

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

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

Posología/Dosificación. Modo de administración:***Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales:***

- Glucophage XR 1000 debe administrarse en una toma diaria con la cena. La dosis máxima recomendada es de 2 comprimidos diarios.
- Glucophage XR 1000 está destinado al tratamiento de mantenimiento en pacientes tratados generalmente con 1000 mg o 2000 mg de clorhidrato de metformina. Al cambiar, la dosis diaria de Glucophage XR, deberá ser equivalente a la dosis diaria habitual de clorhidrato de metformina.
- En pacientes tratados con clorhidrato de metformina en una dosis superior a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Glucophage XR.
- **Para pacientes que recién comienzan con clorhidrato de metformina**, la dosis inicial habitual de Glucophage XR es de 500 mg en una toma diaria administrados con la cena. Al

Lab. ELEA S.A.C.F.A.
Dra. María Bernarda Belay
APOCIRADA
D.N.M. 29378.925

Página 3 de 10
Laboratorio Elea S.A.C.F.A. y A.
Farm. Fernando J. Yohguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.F.

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

Laboratorio
ELEA

10297



cabo de 10 a 15 días se deberá ajustar la dosis en función de las mediciones de glucemia. Un incremento suave de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de Glucophage XR 500 es de 4 comprimidos diarios.

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

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

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

Combinación con insulina:

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

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

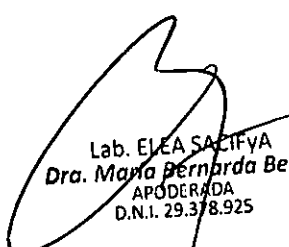
Pacientes con insuficiencia renal

Metformina puede usarse en pacientes con insuficiencia renal moderado, etapa 3a (aclaramiento de creatinina [CrCl] 45 – 59 ml/min o tasa de filtración glomerular estimada [eGFR] 45-59 ml/min/1.73m²), solo en ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y los siguientes ajustes de dosis:

- la dosis inicial es 500 mg o 750 mg de clorhidrato de metformina, una vez al día. La dosis máxima es 1000 mg diarios (ver Propiedades farmacocinéticas). La función renal debe ser monitoreada estrechamente (cada 3-6 meses).

Si CrCl o eGFR baja a <45 ml/min o <45ml/min/1.73m² respectivamente, metformina debe suspenderse inmediatamente.

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

U.F.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

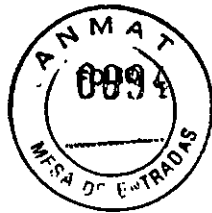
Página 4 de 10
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando S. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR , Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

Laboratorio
ELEA

10297



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética) precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave o moderada (etapa 3b) o disfunción renal (ClCr < 45 ml/min o eGFR <45 mL/min/1.73m²)
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
 - administración intravascular de medios de contraste iodados (ver "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, tal como:
 - insuficiencia cardíaca descompensada
 - insuficiencia respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente
 - shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento inmediato). Los factores de riesgo asociados incluye a la diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier otra condición asociada con hipoxia, tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto del miocardio agudo o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa), (ver también sección Contraindicaciones).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección 5), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o AINES).

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Diagnóstico:

La acidosis láctica está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguidos de coma. Los resultados diagnósticos de laboratorio presentan: disminución de pH sérico (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático superiores a 5 mmol/L, y un aumento de

V.F

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 5 de 10

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tonéguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

Laboratorio
ELEA

10297



la brecha aniónica ("anion gap") y de la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, se deberá hospitalizar al paciente de inmediato (ver "Sobredosificación").

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina. Glucophage debe ser inmediatamente discontinuado, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Dado que la metformina se excreta por vía renal, se debe determinar el aclaramiento de creatinina o eGFR antes de iniciar el tratamiento y luego en forma periódica:

- al menos una vez al año en pacientes con la función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con un aclaramiento de creatinina en el límite normal y en pacientes ancianos.

Metformina está contraindicada en caso de aclaramiento de creatinina $CrCl < 45$ ml/min o $GFR < 45$ ml/min/1.73m² (ver sección Contraindicaciones).

La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Se deberá tener especial precaución en aquellas situaciones en las que la función renal pueda alterarse, por ejemplo, en caso de deshidratación o al iniciar una terapia antihipertensiva o diurética y al comenzar un tratamiento con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINES).

En estos casos, también se recomienda controlar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

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

Administración de medios de contraste iodados:

Dado que la administración intravascular de medios de contraste iodados en estudios radiológicos puede causar falla renal. Esto puede inducir acumulación de metformina y aumentar el riesgo de acidosis láctica.

En pacientes con $eGFR > 60$ ml/min/1.73m², se debe suspender metformina antes o en el momento de realizar el estudio y no se deberá retomar el tratamiento hasta 48 horas después, y solo después de que la función renal haya sido reevaluada y que no se haya deteriorado más (ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción)

En pacientes con trastorno renal moderado ($eGFR$ entre 45 y 60 ml/min/1.73m²), metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración de medios de contraste iodados y no debe reiniciarse hasta 48 horas después, y sólo después de reevaluar la función renal y que

U.F.

Lab. ELEA SACIFYA
Dra. María Bernarda Belay
APODIADA
C.N.I. 29.378.925

Página 6 de 10

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tóneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297



está no se haya deteriorado más (ver Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción)

Cirugía:

Se debería suspender la administración de metformina 48 horas antes de una cirugía con anestesia general o anestesia peridural. La terapia puede reiniciarse no antes de 48 horas después de una cirugía o la reanudación de la nutrición oral, siempre que se haya establecido que la función renal es normal

Otras precauciones:

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

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

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

- ayuno o desnutrición
- insuficiencia hepática.

Se deberá evitar el consumo de alcohol y de medicamentos que lo contengan.

Agentes de contraste iodados

La administración intravascular de medios de contraste iodados puede producir insuficiencia renal, lo que resulta en una acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica.

En pacientes con $eGFR >60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, metformina debe suspenderse antes o en el momento del estudio y no debe reiniciarse hasta 48 horas después, y solo después de reevaluar la función renal y que esta no se haya deteriorado más (ver advertencias).

En pacientes con trastorno renal moderado ($eGFR$ entre 45 y $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), metformina debe suspenderse 48 horas antes de la administración de medios de contraste iodados y no debe reiniciarse hasta 48 horas después, y sólo después de reevaluar la función renal y que esta no se haya deteriorado más.

Asociaciones que requieren precaución para la administración

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 7 de 10

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

U.F.

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR , Metformina Clorhidrato, Comprímdos de Liberación Controlada

Laboratorio
ELEA

10297



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

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

Diuréticos, especialmente diuréticos de asa

Estos pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica, debido a su potencial de reducir la función renal.

Transportadores catiónicos orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2.

La coadministración de metformina con

- Sustratos/inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y eficacia.
- Sustratos/inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y por consiguiente causar un aumento de la concentración de metformina en plasma.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando esos medicamentos son co-administrados con metformina y puede ser considerado un ajuste de dosis particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Fertilidad, Embarazo y período de lactancia

Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

La cantidad limitada de información sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal. Cuando la paciente planifique quedar embarazada y durante el embarazo, no se deberá tratar la diabetes con metformina, pero se deberá administrar insulina para mantener la glucosa en sangre en los niveles más cercanos a lo normal para disminuir el riesgo de malformaciones fetales.

Lactancia

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

Fertilidad

La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con metformina administrada en dosis de hasta 600 mg/kg/día, la cual equivale a aproximadamente tres veces la dosis diaria

Página 8 de 10

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dr. María Bernáda Belay
APOD. R.A.A.
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tonoguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.F.

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

máxima recomendada en humanos, basándose en comparaciones de área de superficie corporal.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

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

Datos preclínicos de seguridad

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

Reacciones adversas:

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

Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse con Glucophage XR

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

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

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: trastornos del gusto.

- Trastornos gastrointestinales

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

- Trastornos cutáneos y subcutáneos

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

- Trastornos metabólicos y de nutrición

Muy raros:

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

Disminución de la absorción de vitamina B12 con una disminución de los niveles séricos durante el uso prolongado de metformina.

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

Página 9 de 10

U.F.
Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio ELEA S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

- Trastornos hepatobiliares:

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

Sobredosificación

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

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

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

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

Por otras consultas:

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

Presentaciones:**Glucophage XR 500**

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

Glucophage XR 750 y 1000

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 42.855

GLUCOPHAGE XR 500mg: elaborado en Merck Sante s.a.s., Semoy, Francia.

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

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

Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico

Importado y distribuido por: Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A. Sanabria 2353, CABA.

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

Fecha de última revisión:

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernardo Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 10 de 10

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.F.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



GLUCOPHAGE® 500mg -850 mg-1000 mg
Metformina Clorhidrato
Comprimido recubierto

Venta bajo receta

Industria Francesa

Lea minuciosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento. Prestar especial atención a la información sobre acidosis láctica en las advertencias y precauciones.

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

Qué incluye este prospecto:

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

1. QUÉ ES GLUCOPHAGE® Y PARA QUÉ SE USA

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

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

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

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

Glucophage® se usa para tratar a pacientes con diabetes tipo 2 (también conocida como "diabetes no insulino dependiente") cuando la dieta y el ejercicio no han sido suficientes para controlar los niveles de glucosa en sangre. Se usa especialmente en pacientes con sobrepeso.

Los adultos pueden tomar Glucophage® solo o junto con otros medicamentos para

V.F.


Lab. ELEA S.A.C.I.F.y A.
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 1 de 8
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



tratar la diabetes (medicamentos orales o insulina).

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

2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR GLUCOPHAGE®

No tome Glucophage®

- si usted es alérgico a metformina o a cualquiera de los ingredientes de este medicamento (mencionados en la sección 6)
- si usted tiene problemas hepáticos o renales (tasa de filtración glomerular menor a 45 ml/min)
- si usted tiene diabetes no controlada, por ejemplo con hiperglicemia grave (nivel elevado de glucosa), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso acelerada o acidosis metabólica. La acidosis metabólica es una condición en la cual se acumulan metabolitos en la sangre y que puede producir acidificación de la sangre. Los síntomas pueden incluir dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia u olor a frutas inusual en el aliento.
- si usted ha perdido mucha agua de su cuerpo (deshidratación), por ejemplo por una diarrea grave o prolongada, o si ha vomitado repetidas veces. La deshidratación puede provocar problemas renales, que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones").
- si usted sufre de una infección grave, como una infección que afecte a los pulmones, al sistema bronquial o a los riñones. Las infecciones graves pueden provocar problemas renales, que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones").
- si usted recibe tratamiento para insuficiencia cardíaca aguda o si ha tenido un infarto reciente, si tiene problemas de circulación (como shock) o si tiene problemas para respirar. Esto puede provocar a una falta de suministro de oxígeno a los tejidos que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver "Advertencias y precauciones")
- si usted toma mucho alcohol.

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

Asegúrese de consultar a su médico si:

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

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

Advertencias y precauciones

Por favor preste atención al riesgo particular siguiente de acidosis láctica.

Glucophage® puede empeorar o causar una complicación muy rara, pero grave, denominada acidosis láctica, especialmente si sus riñones no están funcionando adecuadamente. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también aumenta en caso de

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
ABO. C.R.A.
B.N.I. 29.378.925

Página 2 de 8
Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprímido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



diabetes no controlada, ayuno prolongado, ingesta de alcohol u otros medicamentos que pueden causar acidosis o problema en los riñones, déficit de fluidos corporales (deshidratación) debido a diarrea grave o vómitos, infección grave, problemas hepáticos o cualquier condición médica en la que falte suministro de oxígeno en alguna región del cuerpo (por ejemplo, en enfermedades cardíacas agudas graves).

Es importante que cumpla con las tomas del medicamento, con las instrucciones sobre la dieta y el programa de ejercicio periódico, ya que esto puede disminuir el riesgo de acidosis láctica.

El inicio de la acidosis láctica puede ser sutil y los síntomas pueden ser inespecíficos, tales como vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, una sensación generalizada de malestar con cansancio grave y dificultad para respirar. Otros síntomas son reducción de la temperatura corporal y de las pulsaciones.

Si usted experimenta alguno de estos síntomas debe buscar atención médica inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede provocar coma. Suspenda Glucophage® inmediatamente y contacte a un médico o acuda al hospital más cercano lo antes posible.

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

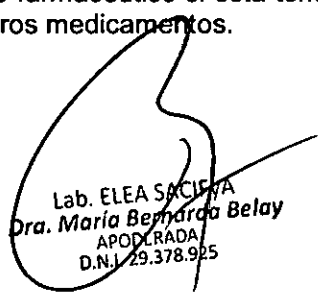
Otros medicamentos y Glucophage®

Si necesita de la inyección de un medio de contraste que contenga yodo en su torrente sanguíneo, por ejemplo para exámenes como rayos-X o tomografías, **debe suspender Glucophage® por un periodo de tiempo antes y después (por lo menos 48 horas) del examen** (ver "Asegúrese de consultarle a su médico" más arriba).

Informe a su médico si toma alguno de los siguientes medicamentos y Glucophage® al mismo tiempo. Se pueden requerir exámenes más frecuentes de glucosa en sangre o su médico puede ajustar la dosis de Glucophage®:

- diuréticos (usados para eliminar agua del cuerpo aumentando la producción de orina)
- agonistas beta-2, tales como salbutamol o terbutalina (usados para tratar el asma)
- corticoesteroides (usados para tratar diversas condiciones, tales como inflamación grave de la piel o asma)
- otros medicamentos usados para tratar la diabetes
- Medicamentos que puedan cambiar la cantidad de Glucophage en tu sangre, especialmente si tienes insuficiencia renal moderada (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, vandetanib, rifampicina, verapamilo).

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o está pensando en tomar otros medicamentos.

U.F.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
APODLRADA
D.N.I. 29.378.925

Página 3 de 8

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Roncuzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierta

Laboratorio
ELEA

10297



Glucophage® con alimentos y bebidas

No beba alcohol cuando tome este medicamento. El alcohol puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, en particular si usted tiene problemas hepáticos o si está desnutrido. Esto también aplica a medicamentos que contienen alcohol.

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo, usted necesita insulina para tratar la diabetes. Informe a su médico si está embarazada, si piensa que puede estar embarazada o si planea tener un bebé, de modo que le pueda cambiar el tratamiento. Este medicamento no está recomendado si está amamantando o si está planificando amamantar a su bebé.

Conducir y usar maquinas

Glucophage®, por sí sólo, no provoca hipoglicemia (un nivel demasiado bajo de azúcar en sangre). Esto significa que no afecta la habilidad de conducir o usar maquinas.

Sin embargo, tenga especial cuidado si usted toma Glucophage® junto con otros medicamentos para tratar la diabetes que puedan causar hipoglicemia (tales como sulfonilureas, insulina, meglitinidas). Los síntomas de la hipoglicemia incluyen debilidad, mareos, sudoración aumentada, pulsaciones rápidas, trastornos de la visión o dificultad para concentrarse. No conduzca o utilice maquinaria si comienza a sentir estos síntomas.

3. CÓMO TOMAR GLUCOPHAGE®

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

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

Dosis recomendada

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

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

Para los pacientes con deterioro renal con una tasa de filtración glomerular entre 45 y 60 ml/min, la dosis inicial es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg diarios, que se toman divididos entre 2 dosis. La

Página 4 de 8

V.f.

Lab. ELEA S.A.C.I.F.A.
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA
10297



función renal debe monitorearse estrechamente (cada 3 a 6 meses).

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

Monitoreo

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

Cómo tomar Glucophage®

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

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

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

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

Si toma más Glucophage® de lo que debería

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

Si se olvida de tomar Glucophage®

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

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
APODILADA
D.N.A. 29.378.925

Página 5 de 8

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.f.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierta

Laboratorio
ELEA

10297



Acidosis láctica

La acidosis láctica es un efecto adverso muy raro, pero es una complicación grave, en particular si sus riñones no están funcionando adecuadamente. Los síntomas de la acidosis láctica son inespecíficos, tales como vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, una sensación generalizada de malestar con cansancio grave y dificultad para respirar. Los síntomas adicionales incluyen una reducción en la temperatura corporal y las pulsaciones. **Si usted experimenta alguno de estos síntomas debe buscar atención médica inmediatamente, ya que la acidosis láctica puede provocar coma. Deje de tomar Glucophage® inmediatamente y contacte a un médico o acuda al hospital más cercano.**

Función hepática

Las anomalías en las pruebas de función hepática o hepatitis (inflamación del hígado, esto puede provocar cansancio, pérdida del apetito, pérdida de peso, con o sin amarilleo de la piel o los ojos) son efectos adversos muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10,000 personas). Si esto le sucede a usted, **deje de tomar Glucophage® y consulte con su médico.**

Problemas digestivos

Los problemas digestivos, tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago (dolor abdominal) y pérdida del apetito son efectos adversos muy comunes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas). Por lo general, estos efectos adversos suceden al comienzo del tratamiento con Glucophage®. Se recomienda separar las dosis a lo largo de día y tomar Glucophage® con las comidas o inmediatamente después de ellas. **Si los síntomas continúan, suspenda Glucophage® y consulte con su médico.**

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

- cambios en el sentido del gusto.

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

- reacciones en la piel como enrojecimiento de la piel (eritema), escozor o picazón (urticaria).
- bajos niveles de vitamina B12 en sangre.

Niños y adolescentes

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la Ficha que está en la página Web de la ANMAT:

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

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

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

U.F.

Lab. ELEA S.A.C.I.F.A.
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 6 de 8

Laboratorio Elea S.A.C.I.F.A. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



Para otras consultas:

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

5. CÓMO ALMACENAR GLUCOPHAGE®

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de almacenamiento.

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

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

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contiene Glucophage®

- La sustancia activa es metformina clorhidrato. Cada comprimido recubierto contiene 500, 850 y 1000 mg de metformina clorhidrato, que corresponden a 390, 663 y 780 mg de metformina base.
- Los otros ingredientes son Povidona K30, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa (Hypromellosa) para Glucophage XR 500 mg and 850 mg. Y Povidona K30, estearato de magnesio, Opadry c.s. para Glucophage 1000 mg.

Aspecto de Glucophage® y contenido del envase

Glucophage® son comprimidos recubiertos blancos, circulares y convexos. Cada envase de GLUCOPHAGE 500 mg y 850 mg contienen: 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos y GLUCOPHAGE 1000 mg: 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

**MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL
ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

Lab. ELEA S.A. S.C.FyA
Dra. María Bernarda Belay
APODIADA
D.N.I. 29.378.925

Página 7 de 8

Laboratorio Elea S.A. S.C.F. y A.
Farm. Fernando G. Tognuzzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.F.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE®, Metformina Clorhidrato, Comprimido Recubierto

Laboratorio
ELEA

10297



Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N°42.855.
Fabricado en: Merck Sante s.a.s., Semoy, Francia
Importando y Distribuido por Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Dir. Téc.: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

Glucophage® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Última revisión: _____

V.F.

Página 8 de 8

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE XR , Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

Laboratorio
ELEA

10297



GLUCOPHAGE® XR 500 mg – 750 mg – 1000 mg
Metformina clorhidrato

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Alemana/ Francesa

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

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

Qué incluye este prospecto:

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

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

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

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

V.F.

Lab. ELEA SACI S.A.
Dra. *Maria Bernarda Belay*
APODERADA
O.N.I. 29.378.925

Página 1 de 7

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. *Fernando G. Toneguzzo*
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.**GLUCOPHAGE XR**, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

A 10297



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

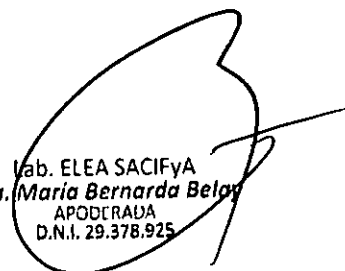
Los comprimidos de liberación prolongada Glucophage® XR están especialmente diseñados para que el medicamento se libere lentamente en el cuerpo y, por lo tanto, son diferentes a muchos otros tipos de comprimidos que contienen metformina.

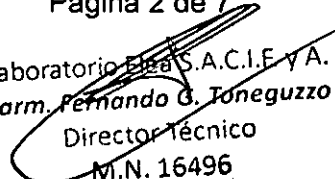
2. QUÉ DEBE SABER ANTES DE TOMAR GLUCOPHAGE® XR**No tome Glucophage® XR si:**

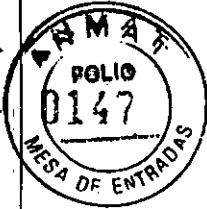
- es alérgico a metformina o a cualquiera de los componentes de este medicamento (listados en la sección 6). Una reacción alérgica puede causar exantemas, picazón o falta de aliento.
- usted tiene diabetes no controlada, por ejemplo con hiperglicemia grave (nivel elevado de glucosa), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso acelerada o acidosis metabólica. La acidosis metabólica es una condición en la cual se acumulan metabolitos en la sangre y que puede producir acidificación de la sangre. Los síntomas pueden incluir dolor de estómago, respiración rápida y profunda, somnolencia u olor a frutas inusual en el aliento.
- tiene problemas hepáticos o problemas renales (tasa de filtración glomerular (GFR) debajo de 45ml/min).
- ha sufrido de complicaciones graves relacionadas con la diabetes u otras condiciones graves que producen pérdida rápida de peso, náuseas, vómitos o deshidratación. La deshidratación puede producir problemas renales que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver 'Advertencias y precauciones').
- Tiene una infección grave, tal como una infección en sus pulmones o sistema bronquial o en sus riñones. Las infecciones graves pueden resultar en problemas renales, los cuales pueden ponerlo en riesgo de acidosis láctica (Ver "Advertencias y precauciones").
- ha recibido tratamiento por problemas cardíacos agudos, ha sufrido recientemente de un ataque cardíaco, tiene problemas circulatorios graves o dificultades respiratorias. Esto puede producir una falta de suministro de oxígeno a los tejidos que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver 'Advertencias y precauciones').
- toma alcohol en forma excesiva.
- tiene menos de 18 años.

Advertencias y precauciones**Consulte a su médico si:**

- Debe realizarse un examen, como rayos X o tomografía, que involucre la inyección al torrente sanguíneo de medicamentos de contraste que contengan yodo.
- debe someterse a una cirugía mayor.

V.C.

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belar
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 2 de 7

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.****GLUCOPHAGE XR**, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

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

Después de comenzar a tomar el medicamento:

Si sufre de diabetes, usted debe realizarse exámenes de glucosa en sangre y orina regularmente. Debe controlarse con su médico al menos una vez al año para chequear su función renal (con mayor frecuencia si tiene edad avanzada o sufre de problemas renales).

Considere el siguiente riesgo especial de acidosis láctica.

Glucophage puede empeorar o causar una complicación muy rara, pero grave, denominada acidosis láctica, especialmente si sus riñones no están funcionando adecuadamente. El riesgo de desarrollar acidosis láctica también aumenta en caso de diabetes no controlada, ayuno prolongado, ingesta de alcohol u otros medicamentos que pueden causar acidosis o problemas renales, déficit de fluidos corporales (deshidratación), debido a una diarrea o vómitos graves, infección grave, problemas hepáticos o cualquier condición médica en la que una parte del cuerpo sufra de falta de suministro de oxígeno (por ejemplo, enfermedades cardíacas graves y agudas).

Es importante que ud. cumpla con la toma de su medicamento, las instrucciones sobre dieta y programa de ejercicios regulares, porque esto puede reducir el riesgo de acidosis láctica.

La aparición de acidosis láctica puede ser sutil y los síntomas pueden ser inespecíficos, como vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, sensación de malestar general con cansancio grave y dificultad para respirar. Otros síntomas son reducción de temperatura corporal y frecuencia cardíaca. **Si experimenta alguno de estos síntomas, debe buscar atención médica inmediata, ya que la acidosis láctica puede llevar al coma. Suspenda Glucophage inmediatamente y comuníquese con su médico o acuda al hospital más cercano lo antes posible.**

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

Debe continuar con cualquier recomendación dietética que su médico le haya indicado y debe asegurarse de comer carbohidratos regularmente durante el día.

No suspenda este medicamento sin consultar previamente a su médico.

Otros medicamentos y Glucophage® XR

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando otros medicamentos o si recientemente los ha tomado, incluidos los medicamentos adquiridos sin prescripción.

Si necesita de una inyección de medicamentos de contraste que contengan yodo, por ejemplo, para realizarse un examen, tales como rayos X o tomografía, debe suspender Glucophage XR® por un cierto período de tiempo antes y después del examen (ver 'Consulte a su médico si' más arriba).

U.F.
Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 3 de 7
Laboratorio Elea S.A.C.I.F.y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.**GLUCOPHAGE XR**, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

- 10297



Si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, puede ser necesario chequear sus niveles de azúcar en la sangre con mayor frecuencia y ajustar la dosis:

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

Debe evitar tomar alcohol y usar medicamentos que contengan alcohol, ya que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver sección '4. Posibles efectos adversos').

Glucophage® XR con alimentos y bebidas

Debe tomar Glucophage XR® con las comidas o inmediatamente después de ellas.

Embarazo y lactancia

No debe tomar Glucophage® XR si está embarazada o amamantando.

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

Conducir y usar maquinaria

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

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

3. CÓMO TOMAR GLUCOPHAGE® XR

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

Siempre tome Glucophage® XR exactamente como su médico le haya indicado.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

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

Dosis recomendada

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

Normalmente se le indicará que tome los comprimidos una vez al día, junto con la cena.

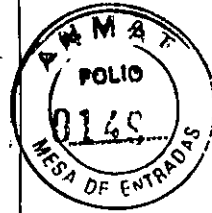
En algunos casos, su médico puede recomendar que tome los comprimidos dos veces al día. Siempre tome los comprimidos con alimento.

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 4 de 7

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tonagazzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.F.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.**

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

En pacientes con insuficiencia renal con un rango de filtración glomerular entre 45 y 60 ml/min, la dosis inicial es 500 mg o 750 mg de Glucophage® XR una vez al día. La dosis máxima es 1000 mg diarios. La función renal debe ser monitoreada estrechamente.

Si toma más Glucophage® XR de lo que debería

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

Si olvida tomar Glucophage® XR

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Glucophage® XR puede causar efectos adversos, aunque no a todos los pacientes les ocurre. **Si nota cualquiera de los siguientes síntomas, suspenda Glucophage® XR y consulte a su médico inmediatamente:**

- pérdida de peso inesperada.
- náuseas o vómitos muy graves.
- sensación general de malestar con cansancio grave.
- respiración muy rápida que no puede detener.
- disminución de la frecuencia cardíaca.
- dolores estomacales con calambres musculares o sensación de frío.

Estos pueden ser signos de problemas graves con su diabetes y pueden significar que usted sufre de un efecto secundario muy poco frecuente denominado "acidosis láctica" (cantidad muy elevada de ácido en la sangre). Si esto sucede, consulte a un médico, ya que necesitará de tratamiento en forma inmediata.

- resultados anormales de análisis de función hepática y hepatitis (inflamación del hígado), que puede producir ictericia. Si desarrolla un color amarillo en los ojos y/o en la piel, comuníquese con su médico inmediatamente.

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

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

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

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

Lab. ELEA S.A.C.I.F.yA.
Dra. María Bernarda Belay
APROBADA
D.N.I. 29.378.925

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Tognuzzo
Director Técnico
M.N. 16496

V.F.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE XR, Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

Laboratorio
ELEA



10297

- Trastornos del gusto.

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

- reducción de los niveles de vitamina B12.
- Exantemas cutáneos, incluyendo enrojecimiento, comezón y urticaria.

Reporte de efectos adversos

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

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

5. CÓMO ALMACENAR GLUCOPHAGE® XR

Mantenga los comprimidos de Glucophage® XR fuera de la vista y alcance de los niños. No use este medicamento después de la fecha de vencimiento, la cual aparece indicada en el estuche ó blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Este medicamento no requiere de condiciones especiales de almacenamiento.

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

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contienen los comprimidos

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

Aspecto de Glucophage® XR y contenido del envase

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

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

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

V.F.

Lab. ELEA SACIFyA
Dra. María Bernarda Belay
APODERADA
D.N.I. 29.378.925

Página 6 de 7

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Taneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOPHAGE XR , Metformina Clorhidrato, Comprimidos de Liberación Controlada

10297

Glucophage® XR se suministra en envases de 28 y 56 comprimidos de liberación prolongada.

MANTENGA ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

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

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

Para otras consultas:

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

GLUCOPHAGE XR 500 mg: elaborado en Merck Sante s.a.s., Semoy, Francia.

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

GLUCOPHAGE XR 750 mg: elaborado en Merck KGaA, Darmstadt, Alemania

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 42.855
Importado y Distribuido por Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A., Sanabria 2353, CABA.
Director Técnico: Fernando G. Toneguzzo, Farmacéutico.

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

Última revisión:

Lab. ELEA SACIFA)
Dra. María Bernarda Belay
APODLRADA
D.N.I. 29.378.925

Página 7 de 7

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.
Farm. Fernando G. Toneguzzo
Director Técnico
M.N. 16496