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

Disposición

Número: DI-2018-193-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 18 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-002245-18-7

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002245-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MECTIN XR / METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, METFORMINA CLORHIDRADO 500 mg – 850 mg – 1000 mg; aprobada por Certificado Nº 56.247.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MECTIN XR / METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, METFORMINA CLORHIDRADO 500

mg – 850 mg – 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-33069488-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-33069574-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 56.247, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-002245-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.18 18:47:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.18 18:47:14 -03'00'

teva

0054

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MECTIN XR
METFORMINA
Comprimidos de liberación prolongada

Industria Argentina — Venta Bajo Receta

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

	Mectin XR (500 mg)	**Mectin XR (850 mg)**	**Mectin XR (1000 mg)**
Metformina Clorhidrato	500,00 mg	850,00 mg	1000,00 mg
Excipientes	Estearato de magnesio, etilcelulosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, c.s.	Estearato de magnesio, etilcelulosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, c.s.	Estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hipromelosa, c.s.

La ranura de los comprimidos de liberación prolongada de Mectin XR 850 mg y 1000 mg sirven para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir el comprimido en dosis iguales

Lea atentamente este prospecto antes de usar este medicamento y conserve el prospecto por si necesita leerlo nuevamente. Esta información no reemplaza la información brindada por su médico. Ante cualquier duda consulte a su médico.
Si presenta algún efecto adverso descripto o efecto adverso no reportado, CONSULTE E INFORMESELO A SU MEDICO
Si se encuentra consumiendo otros medicamentos, DEBE CONSULTAR E INFORMAR A SU MEDICO.

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE UTLIZA ESTE MEDICAMENTO?
Metformina es un antihiperglucemiante oral de la familia de las biguanidas.
Se utiliza para el tratamiento de la Diabetes tipo 2 del adulto, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta sola y el ejercicio no resultan en un adecuado control de la glucemia.
Puede utilizarse en monoterapia, con otro agente antidiabético o con insulina.

¿QUE ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE TOMAR METFORMINA Y DURANTE EL TRATAMIENTO?

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

0055

¿Quiénes no deben tomar Metformina?
No debe utilizar este medicamento si:

- Hipersensibilidad a Metformina clorhidrato o alguno de los componentes del medicamento.
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia cardíaca, coronariopatías o aterosclerosis avanzada. Shock. Infarto de miocardio.
- Insuficiencia hepática. Etilismo. Intoxicación alcohólica grave.
- Embarazo.
- Enfermos de edad avanzada o muy debilitados, o adelgazados.
- Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste.
- Patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal (deshidratación, diarrea, vómitos), fiebre, infecciones y/o hipoxia grave. Shock.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Pre y post operatorio.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Metformina?
Informe a su médico si usted:

- Tiene o tuvo problemas de hígado
- Tiene o tuvo problemas de riñón
- Toma más de 2 vasos de alcohol diarios
- Tiene 65 años de edad o mayor
- Está embarazada o piensa que puede estar embarazada, o está planeando quedar embarazada
- Está amamantando

¿Puedo tomar Metformina con otros medicamentos?
Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando o planea tomar. Ello incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.
Tomar Metformina con ciertos medicamentos puede causar efectos adversos.
Especialmente informe a su médico si está tomando:

- Otros medicamentos para el tratamiento de diabetes
- Agentes de contrate iodado
- Vitamina B12
- Diuréticos

Si no está seguro pregunté a su médico o farmacéutico la lista de estos medicamentos. Es importante que usted conozca y pueda describir todos los medicamentos que usted toma.

Mectin XR 1000 mg: Contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto

¿CÓMO DEBO TOMAR METFORMINA?

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

0056

Tome MECTIN XR exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan, respetando las dosis y duración.
Puede tomar este medicamento con o sin alimentos, en cualquier momento del día.
No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Metformina sin consultar primero a su médico.

¿QUÉ DEBO HACER SI DEJO DE TOMAR UNA DOSIS?
Si usted deja de tomar una dosis de Metformina, tómela tan pronto como lo recuerde.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBREDOSIS?
Si toma más de la dosis recetada de Metformina, consulte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese a los centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247; Hospital Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777".

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS QUE PUEDE TENER METFORMINA?
Los efectos adversos más severos incluyen: alteraciones del gusto, Intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito). Estos eventos ocurren más comúnmente durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del tratamiento, y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Estos efectos secundarios, suelen minimizarse tomando la medicación durante o después de las comidas principales. Un pequeño aumento de la dosis puede mejorar también la tolerabilidad gastrointestinal.

¿CÓMO DEBO CONSERVAR METFORMINA?
Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30ºC y protegido de la humedad.

RECORDATORIO
"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas."

PRESENTACION
Envases conteniendo 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los dos últimos para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.247
IVAX ARGENTINA S.A.- Suipacha 1111 - Piso 18 (C1008) Ciudad Autónoma de Bs. As.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

[Logo]

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33069574-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Julio de 2018

Referencia: inf pacientes 2245-18-7 Certif 56.247

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 07:51:57 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 07:51:57 -03'00'

teva

A.N.M.A.T. FOLIO 092 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

MECTIN XR
METFORMINA
Comprimidos de liberación prolongada

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA
Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

	Mectin XR (500 mg)	**Mectin XR (850 mg)**	**Mectin XR (1000 mg)**
Metformina Clorhidrato	500,00 mg	850,00 mg	1000,00 mg
Excipientes	Estearato de magnesio, etilcelulosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, c.s.	Estearato de magnesio, etilcelulosa, celulosa microcristalina, hipromelosa, c.s.	Estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, hipromelosa, c.s.

La ranura de los comprimidos de Mectin XR 850 mg y 1000 mg sirven para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir el comprimido en dosis iguales

ACCION TERAPEUTICA
Antihiperglucemiante oral (Código ATC: A10BA02)

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES
Farmacodinamia y mecanismo de acción
Metformina es un antihiperglucemiante oral de la familia de las biguanidas. El fármaco disminuye el azúcar en sangre (glucemia) en el paciente diabético debido a: a) aumento de la captación y utilización de glucosa por el tejido muscular y adiposo, en presencia de insulina, b) inhibición de la gluconeogénesis hepática y c) disminución de la absorción intestinal de glucosa. Metformina no estimula la secreción pancreática de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. Reduce el sobrepeso del diabético obeso debido a que disminuye los niveles altos de insulina. Además, ejerce un efecto lipolítico y reduce la

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

sensación de hambre. Presenta una acción reductora de lípidos plasmáticos, especialmente, influye sobre el nivel de triglicéridos.

Farmacocinética

Absorción: luego de una dosis oral, la absorción de metformina se retarda significativamente en comparación con el comprimido de liberación inmediata con un $T_{máx}$ a las 7 horas ($T_{máx}$ para comprimido de liberación inmediata es de 2.5 horas). En estado estable, $C_{máx}$ y AUC no aumentan proporcionalmente a la dosis administrada. $C_{máx}$ medias de metformina son 0.6/1.1/1.4 y 1.8 µg/ml luego de la administración de 500, 1000, 1500 y 2000 mg diarios en una toma. El AUC luego de una administración oral única de 1 comprimido de liberación prolongada de 2000 mg de metformina es similar al observado luego de la administración del comprimido de liberación inmediata de 1000 mg de metformina en 2 tomas. La variabilidad intrasujeto de $C_{máx}$ y AUC de la liberación prolongada de metformina es comparable con la observada con el comprimido de liberación inmediata de metformina. Aunque AUC disminuye un 30% al administrar el comprimido de liberación prolongada en condiciones de ayuno, la concentración plasmática peak no se modifica ni retarda por el ayuno. La absorción de metformina no es prolongada por la composición de la comida. No se observa acumulación luego de la administración repetida de hasta 2000 mg de metformina en forma de comprimidos de liberación prolongada. *Distribución:* la fijación a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se divide en eritrocitos. El peak sanguíneo es menor al peak plasmático y aparece a aproximadamente el mismo tiempo. Los glóbulos rojos son los que con mayor probabilidad representen el compartimento secundario de distribución. El Vd medio varía entre 63-276 l.

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

Eliminación: La depuración renal de metformina es >400 ml/min, lo que indica que metformina es eliminada mediante filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida-media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6.5 horas. Cuando existe disfunción renal, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de creatinina y, por lo tanto, la vida-media de eliminación se prolonga, aumentando los niveles de metformina en el plasma.

INDICACIONES

Tratamiento de la Diabetes tipo 2 del adulto, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta sola y el ejercicio no resultan en un adecuado control de la glucemia.
Puede utilizarse en monoterapia, con otro agente antidiabético o con insulina.
Se ha demostrado una reducción en las complicaciones diabéticas en pacientes con Diabetes tipo 2 con sobrepeso, tratados con Metformina como terapia de primera línea, después que ha fallado la dieta.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a Metformina o alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal: creatinina >1.5mg% en hombres y >1.4mg% en mujeres, o alteración del clearance de creatinina (<45 ml/min o TFG <45 ml/min/1.73 m^2).

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

FOLIO 084 MESA DE ENTRADAS

Insuficiencia respiratoria.
Insuficiencia cardíaca, coronariopatías o aterosclerosis avanzada. Shock. Infarto de miocardio
Insuficiencia hepática. Etilismo. Intoxicación alcohólica grave.
Embarazo.
Enfermos de edad avanzada o muy debilitados, o adelgazados.
Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste.
Patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal (deshidratación, diarrea, vómitos), fiebre, infecciones y/o hipoxia grave. Shock.
Acidosis metabólica aguda (acidosis láctica - cetoacidosis diabética).
Pre y post operatorio.
Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, shock. La administración intravascular de medios de contraste yodados en exámenes radiodiagnósticos puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a una acidosis láctica. Por lo tanto, metformina debe suspenderse 48 horas antes del examen y puede reanudarse hasta 48 horas después, y solo después de que la función renal haya sido reevaluada y no se ha deteriorado aún más. Metformina debe suspenderse 48 horas antes de la cirugía mayor electiva y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y solo después de que la función renal haya sido reevaluada y haya resultado normal

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN
La posología será establecida por el médico según el cuadro clínico. La dosis debe ser individualizada en base a la tolerancia y efectividad del tratamiento, el mismo debe iniciarse con dosis bajas e ir incrementándose en forma escalonada y gradual, para disminuir los efectos gastrointestinales y para encontrar la menor dosis efectiva. La dosis diaria máxima recomendada en adultos es de 2000 mg.
El objetivo terapéutico debe ser disminuir los niveles de glucemia en ayuno a niveles normales o cercanos al normal, utilizando la menor dosis efectiva de Mectin XR, ya sea como monoterapia o como terapia combinada (con una sulfonilurea o con insulina).
Los comprimidos deben ser ingeridos enteros, no partirse.
Como posología de orientación se sugiere:
Monoterapia:
- La dosis usual de inicio es un comprimido de 500 mg por día, con la cena.
- Luego de 10 a 15 días, la dosis puede ajustarse en base a las mediciones de la glucemia. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La máxima dosis recomendada es de 2000 mg diarios.
- Los incrementos de dosis deben realizarse de a 500 mg, cada 10 a 15 días hasta un máximo de 2000 mg. En todos los casos, la dosis debe administrarse en una única toma con la cena. Si no se alcanza un control de la glucemia con una única toma de 2000 mg, puede considerarse realizar 2 tomas de 1000 mg cada una durante el almuerzo y la cena. Si aún no se alcanza el control de la glucemia, los pacientes deberían ser tratados con Metformina comprimidos de liberación inmediata hasta un máximo de 3000 mg diarios, en ese caso, no usar Mectin XR.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

FOLIO 095 MESA DE ENTRADAS

- En pacientes ya tratados con Metformina comprimidos de liberación inmediata, la dosis inicial de Mectin XR debería ser equivalente a la de Metformina comprimidos de liberación inmediata. En pacientes tratados con dosis superiores a los 2000 mg no se recomienda el cambio a Mectin XR.

Combinación con otros hipoglucemiantes orales

- Para realizar el cambio a Mectin XR en pacientes tratados con otros hipoglucemiantes: discontinuar el tratamiento con este e iniciar el tratamiento con Mectin XR a las dosis indicadas anteriormente. Esto debe ser realizado bajo estricta supervisión médica.

Combinación con insulina: Metformina e insulina pueden utilizarse en terapia combinada para alcanzar un mejor control de la glucemia. La dosis usual de inicio de Mectin XR es un comprimido por día, mientras se ajusta la dosis de insulina en base a las mediciones de glucemia del paciente.

Ancianos: La dosis de Metformina debe ajustarse en base a la función renal, debido a la potencial disminución de la misma en estos pacientes. Se requieren evaluaciones regulares de la función renal.

Pediatría: En ausencia de datos disponibles, no debería usarse en niños.

Pacientes con insuficiencia renal: se debe evaluar la tasa de filtración glomerular antes de iniciar el tratamiento con productos que contienen metformina al menos una vez al año. En pacientes con un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses. Mectin XR está contraindicado en pacientes con una estimación de la tasa de filtración glomerular (eGFR) por debajo de 30 ml/minuto/1.73 m2.

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica: Metformina, como todos los derivados de biguanidas puede provocar, en algunos casos, acidosis láctica como efecto secundario. La gravedad en este cuadro, invita a seguir estrictamente las condiciones de uso del fármaco, así como evitar su utilización en las circunstancias descriptas en "Contraindicaciones".

Mectin XR 1000 mg: Contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

M.A.T. FOLIO 096 MESA DE ENTRADAS

PRECAUCIONES

Acidosis Láctica
La acidosis láctica es rara pero es un evento metabólico serio (tiene alta mortalidad en ausencia de un tratamiento adecuado) que puede ocurrir debido a la acumulación de Metformina. Los eventos reportados de acidosis láctica en pacientes con Metformina han ocurrido principalmente en diabéticos con insuficiencia renal. La incidencia de acidosis láctica puede y debe ser reducida investigando otros factores de riesgo asociados, como por ejemplo, diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada a hipoxia.

Diagnóstico
El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el contexto de signos inespecíficos, tales como calambres musculares asociados a trastornos digestivos y dolor abdominal en un marco de astenia severa.
La acidosis láctica se caracteriza por disnea, dolor abdominal, hipotermia, seguida de coma. Los hallazgos de laboratorio implican el descenso del pH sanguíneo, el aumento del lactato plasmático por encima de 5 mmol/l, y el aumento del anión gap y de la relación lactato/piruvato. Si se sospecha acidosis metabólica, Metformina debe ser discontinuada y el paciente debe hospitalizarse inmediatamente.

Tratamiento de la acidosis láctica
Si se presenta un cuadro de acidosis láctica, este deberá ser tratado enérgicamente, dado la condición de ser un cuadro de evolución rápida y pronóstico grave. El paciente deberá ser internado en un centro asistencial para recibir el tratamiento adecuado basado en la corrección de la acidosis mediante el empleo de infusión intravenosa de bicarbonato sódico, a las dosis que sea preciso, incluso a dosis altas. Náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida del apetito y aletargamiento constituyen los primeros síntomas de la acidosis láctica. Si aparecen uno o varios de los síntomas antes especificados, el paciente deberá consultar rápidamente al médico, más aún si los síntomas no tienen relación con el inicio de la medicación, el aumento de la dosis o una causa alimenticia o medicamentosa fácilmente identificables, o una enfermedad ocasional no relacionada con la diabetes.

Metformina deberá ser suspendida temporal o definitivamente si aparece una condición clínica que predisponga a la hipoxia tisular, como infecciones graves, hemorragias importantes, anemia avanzada, entre otras.

Insuficiencia renal:
Como Metformina es excretada por el riñón, deberá estimarse el clearance de creatinina (calculada desde la creatinina sérica mediante fórmula de Cockroft Gault) antes de iniciar tratamiento y regularmente después del inicio en las siguientes situaciones:

- Por lo menos de manera anual en pacientes con función renal normal.
- Por lo menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina en el límite inferior o en pacientes ancianos.

La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Se

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

A.N.M.A.T. FOLIO 097 MESA DE ENTRADAS

deberá tener precaución especial en las situaciones en donde la función renal puede empeorar, por ejemplo durante el tratamiento antihipertensivo, el tratamiento con diuréticos o cuando se comienza un tratamiento con AINES.
La metformina se puede usar en pacientes con insuficiencia renal moderada estadio 3a (clearance de creatinina de entre 45 y 59 ml/min) o tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 45 y 59 ml/min/1.73 m^2, sólo en la ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosificación. La dosis inicial es de 500 mg de metformina clorhidrato, 1 vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día, dada en 2 dosis. La función renal debe ser monitoreada estrechamente (cada 3-6 meses). Si el clearance de creatinina cae por debajo de 45 ml/min o TFG <45 ml/min/1.73 m^2, metformina debe interrumpirse inmediatamente.

Administración de contraste iodado:
En caso de exploración radiológica con administración intravenosa de contraste iodado, se debe suspender el tratamiento previamente o al tiempo de la prueba y reinstaurarlo luego de dos días del examen siempre que se haya evaluado la función renal nuevamente y esta haya sido normal.

Cirugía:
En el caso de intervención quirúrgica o de otras posibles causas de descompensación de la diabetes, deberá considerarse a la insulina como tratamiento momentáneo. Metformina deberá discontinuarse 48hs antes de una cirugía electiva bajo anestesia general, espinal o peridural. El tratamiento con Metformina deberá reiniciarse no antes de las 48hs luego de una cirugía, la restauración de la nutrición oral y la función renal normal.

Otras advertencias:
La evolución de la diabetes, puede modificarse, también, en el caso de uso concomitante de fármacos hiperglucemiantes (glucocorticoides, tiazidas, antiovulatorios orales), en ese caso, podrá requerirse un ajuste de dosis de Metformina o la asociación de sulfonilureas o insulina.
Metformina sola no provoca hipoglucemia, pero se recomienda tener precaución en caso de administrar Metformina con insulina o sulfonilureas, debido a una posible potenciación de la acción.
Los pacientes deben controlarse la glucemia regularmente.
Los pacientes deben continuar con su plan de dieta con una distribución regular de carbohidratos a lo largo del día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar la dieta restringida en energía.
El paciente deberá evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Alcohol: la intoxicación aguda con alcohol está asociada con un aumento del riesgo de acidosis láctica, particularmente en el contexto de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. Deberá evitarse el consumo de alcohol y de medicaciones que lo contengan.
Agentes de contraste iodados: la administración intravascular de contraste iodado puede conducir a la insuficiencia renal, resultando en acumulación de Metformina y un

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

aumento de riesgo de acidosis láctica. Metformina deberá ser suspendida antes o al tiempo de la evaluación y no reinstaurar su tratamiento hasta que hayan pasado 48 hs del procedimiento y sólo cuando se tenga constancia de que la función renal es normal.
Combinaciones que requieren precaución en su uso: Metformina puede reducir la absorción de vitamina B12.
Algunos medicamentos pueden producir hiperglucemia y alterar los controles glucémicos en pacientes diabéticos. Estas drogas incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, glucocorticoides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos anovulatorios, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes cálcicos, e isoniazida. Cuando estos fármacos se administran conjuntamente con Metformina, el paciente deberá ser cautelosamente controlado con el fin de mantener un control adecuado de la glucemia, en particular al inicio del tratamiento.
Los diuréticos de asa, por otro lado, incrementan el riesgo de acidosis láctica debido al potencial daño renal.
La coadministración de metformina con: Sustratos/inhibidores de OCT1 (como verapamilo) podría reducir la eficacia de la metformina. Inductores de OCT1 (como rifampicina) podría aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia. Sustratos/inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, declatasvir, vandetanib) podría disminuir la eliminación renal de metformina y por lo tanto conducir a un aumento de la concentración en plasma de metformina. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando estas drogas se coadministren con metformina y un ajuste de dosis puede ser considerado, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Poblaciones especiales
Embarazo: La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas y mortalidad perinatal. Los estudios con Metformina en mujeres embarazadas no indican un riesgo aumentado de malformaciones congénitas asociadas con el fármaco. Los estudios en animales no indican efectos dañinos en lo que respecta al desarrollo embrionario, fetal. Tampoco respecto al desarrollo posnatal, postparto. Cuando una paciente planea quedar embarazada se recomienda que la diabetes, de todos modos, no sea tratada con Metformina, sino con insulina. La insulina será usada para mantener las concentraciones de glucosa lo más cerca de los valores normales posible, para reducir malformaciones fetales.
Lactancia: Metformina es excretada en la leche materna. No se han observado eventos adversos en recién nacidos lactantes. De todos modos, como sólo contamos con datos limitados, se recomienda no amamantar mientras se trate a las madres con Metformina. La decisión de discontinuar o no la lactancia deberá realizarse en función del riesgo – beneficio y el riesgo potencial de eventos adversos en el lactante.
Niños y adolescentes: El diagnóstico de diabetes tipo 2 debe confirmarse antes de iniciar el tratamiento. No hay evidencias de alteración del crecimiento en estudios de un año de seguimiento, pero no hay estudios de largo plazo por lo que se requiere un seguimiento estricto de estos parámetros.

En niños de 10 a 12 años no hay evidencia suficiente de estudios clínicos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

REACCIONES ADVERSAS

La frecuencia de las reacciones adversas se clasifican en aquellas muy comunes (mayor o igual a 1/10), comunes (entre 1/100 y 1/10), poco comunes (menos o igual a 1/100 a 1/1000) raras (más de 1/10000) y muy raras (menos o igual a 1/10000 incluyendo reportes aislados) y desconocidas (las que no se pueden estimar su número según los datos disponibles).

Metabolismo y nutrición

Muy raras: Acidosis láctica (ver "Advertencias y Precauciones"). Disminución de la absorción de vitamina B12 (ver "Interacciones") con disminución de la concentración sérica con el uso prolongado de Metformina. Se recomienda tener precaución de esta patología si el paciente presenta anemia megaloblástica.

Sistema nervioso central

Común: alteraciones del gusto.

Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria: La monoterapia con Glafornil XR no causa hipoglicemia y, por lo tanto, no tiene efectos sobre la capacidad de manejar o utilizar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser alertados ante el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, meglitinidas).

Trastornos gastrointestinales

Muy común: Intolerancia digestiva (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito). Estos eventos ocurren más comúnmente durante los primeros días de tratamiento, de carácter leve y que en general no obligan a la interrupción del tratamiento, y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Estos efectos secundarios, suelen minimizarse timando la medicación durante o después de las comidas principales. Un pequeño aumento de la dosis puede mejorar también la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy raros: Existen reportes aislados de anormalidades en los tests de la función hepática o hepatitis que han resuelto con la suspensión del fármaco.

Piel y Tejido celular subcutáneo

Muy raros: Reacciones dermatológicas como eritema, prurito y urticaria.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha visto hipoglucemia con dosis de Metformina de hasta 85 gramos, aunque sí ha ocurrido acidosis láctica en esas circunstancias. Las altas dosis de Metformina u otros factores de riesgo pueden conducir a la acidosis láctica.

La ingestión masiva accidental debe tratarse con lavado gástrico. Se controlará el balance hidrocarbonado (glucemia). Se vigilarán las cifras de urea, creatinina, lactatos y electrolitos en sangre. Control de la frecuencia cardiaca y presión arterial. Se corregirán los desórdenes electrolíticos. Se tratará como una acidosis láctica si el lactato es superior a 5 mEq/L y la disminución de los aniones cae por debajo de los 7 mEq/L. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. El método más eficaz para remover el lactato y Metformina es la hemodiálisis.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

teva

D.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

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

CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos de liberación prolongada, siendo los dos últimos para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.247
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

[Logo]

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33069488-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Julio de 2018

Referencia: prospectos 2245-18-7 Certif 56.247

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 07:50:48 -03'00'

Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 07:50:49 -03'00'