

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - 750 mg - 1000 mg

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Venta bajo receta

INDUSTRIA ALEMANA / FRANCESA

Este medicamento está previsto para ser usado solamente en pacientes adultos

Lea minuciosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento, prestando especial atención a la información sobre acidosis láctica en advertencias y precauciones, porque contiene información importante para usted.

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

Qué incluye este prospecto:

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

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

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

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

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

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

2. ¿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.
- Tiene problemas de hígado.
- Tiene una reducción grave de la función renal.
- Usted tiene diabetes no controlada, por ejemplo con hiperglucemia 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.
- Ha perdido una gran cantidad de agua del cuerpo (deshidratación). La deshidratación puede producir problemas renales que pueden ponerlo en riesgo de sufrir acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones).

- Tiene una infección grave, tal como una infección en sus pulmones o sistema bronquial o en sus riñones. Las infecciones graves pueden resultar en problemas renales, los cuales pueden ponerlo en riesgo de acidosis láctica (Ver Advertencias y precauciones).
- 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

Deje de tomar **Glucophage® XR durante un corto periodo de tiempo si tiene un trastorno que pueda estar asociado con la deshidratación** (pérdida significativa de líquidos corporales), como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Consulte con su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar **Glucophage® XR y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano inmediatamente si experimenta cualquiera de los síntomas que produce la acidosis láctica, ya que este trastorno puede dar lugar a coma.**

Los síntomas de la acidosis láctica incluyen:

- vómitos,
- dolor de estómago (dolor abdominal),
- calambres musculares,
- sensación general de malestar, con un cansancio intenso,
- dificultad para respirar,
- reducción de la temperatura corporal y de la frecuencia de los latidos del corazón.

La acidosis láctica es una urgencia médica y se debe tratar en un hospital. Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar **Glucophage® XR** mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con **Glucophage® XR** y cuándo reiniciarlo.

Durante el tratamiento con **Glucophage® XR**, su médico comprobará la función de sus riñones, al menos una vez al año o de manera más frecuente si usted es una persona de edad avanzada y/o si su función renal está empeorando.

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

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

Otros medicamentos y **Glucophage® XR**

Si necesita de una inyección de medios de contraste que contengan yodo, por ejemplo, en el contexto de rayos X o scan, debe suspender **Glucophage® XR** antes de la inyección o en el momento de la misma. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con **Glucophage® XR** y cuándo reiniciarlo.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Puede que necesite análisis más frecuentes de la glucosa en sangre y de la función renal, o puede que su médico tenga que ajustar la dosis de **Glucophage® XR**. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

- Medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos, tales como furosemida).
- Medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINEs e inhibidores de la COX-2, como ibuprofeno y celecoxib).
- Ciertos medicamentos para tratar la hipertensión (inhibidores de la ECA y antagonistas del receptor de la angiotensina II).
- Esteroides, como prednisona, metometazona, beclometazona.
- 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 su sangre, especialmente si tiene insuficiencia renal moderada (como cimetidina, duloxetine, rizolfinib, alaparin, vandetanib, rifampicina, verapamilo).

Glucophage® XR con alcohol

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducir y usar maquinaria

Glucophage® XR por sí mismo no causa hipoglucemia (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 antihipoglucémicos puede causar hipoglucemia, de manera que en este caso, debe prestar especial cuidado al conducir u operar maquinaria.

3. ¿CÓMO TOMAR GLUCOPHAGE® XR?

El médico puede prescribir **Glucophage® XR** solo o en combinación con otros medicamentos antihipoglucémicos orales o insulina.

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

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

Dosis recomendada

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

La dosis diaria máxima es de 2000 miligramos de **Glucophage® XR**. Normalmente se le indicará que tome los comprimidos una vez al día, junto con la cena. En algunos casos, su médico puede recomendar que tome los comprimidos dos veces al día. Siempre tome los comprimidos con alimento. Si su función renal está disminuida, su médico le puede prescribir una dosis menor.

Si toma más Glucophage® XR de lo que debería

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

Si olvida tomar Glucophage® XR

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir:

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

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

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

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

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

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

• Trastornos del gusto.

• Deficiencia de vitamina B12.

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

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

• Exantemas cutáneos, incluyendo enrojecimiento, comezón y urticaria.

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> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

5. ¿CÓMO ALMACENAR GLUCOPHAGE® XR?

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

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

Este medicamento no requiere de condiciones especiales de almacenamiento. No deseché los medicamentos por el desagüe ni con la basura domiciliar. Consulte a su farmacéutico como eliminar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudan a proteger el medioambiente.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Qué contienen los comprimidos

Cada comprimido de liberación prolongada de **Glucophage® XR** 1000 contiene: Principio activo: Metformina Clorhidrato 1000 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio.

Cada comprimido de liberación prolongada de **Glucophage® XR** 750 contiene: Principio activo: Metformina Clorhidrato 750 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosol sódica, estearato de magnesio.

Cada comprimido de liberación prolongada de **Glucophage® XR** 500 contiene: Principio activo: Metformina Clorhidrato premezclado (Equivalente a 500 mg de Metformina Clorhidrato) 502,5 mg. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio.

Aspecto de Glucophage® XR y contenido del envase

Los comprimidos de liberación prolongada de 500 miligramos son biconvexos, redondos, blancos o casi blancos, impresos en relieve hundido con "500" en uno de sus lados.

Los comprimidos de liberación prolongada de 750 miligramos son blancos a blanquecinos, biconvexos, con "750" grabado en una cara y "MERCK" en la otra. Los comprimidos de liberación prolongada de 1000 miligramos son blancos a blanquecinos, biconvexos, con "1000" grabado en una cara y "MERCK" en la otra.

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

Conservar en lugar seco y a temperatura no superior a 30°C. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.855. Directora Técnica: Laura A. B. Hernández, Farmacéutica. **Glucophage® XR** 500: elaborado en Merck Santé s.a.s., 2 rue du Pressoir Vert 45400 Semoy, Francia.

Glucophage® XR 750: elaborado en Merck Healthcare KGaA, Frankfurt SteraBe 250, 64293, Darnsladt, Alemania.

Glucophage® XR 1000: elaborado en Merck Healthcare KGaA, Frankfurt SteraBe 250, 64293, Darnsladt, Alemania.

Importado y distribuido por: Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral Lemos N° 2809, Los Polvorines, Ccia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comuníquese con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532** **1 elea.com**

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

Fecha de última revisión: CCDS 8 - 21 Diciembre 2020.

509872-00

1-jd-ep

Elea

GLUCOPHAGE® XR 500 - 750 - 1000

Comprimidos de liberación prolongada

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - 750 mg - 1000 mg

Venta bajo receta INDUSTRIA ALEMANA / FRANCESA

FÓRMULA

Cada comprimido de liberación prolongada de **Glucophage® XR** 1000 contiene:
Principio activo: Metformina Clorhidrato 1000 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio.
Cada comprimido de liberación prolongada de **Glucophage® XR** 750 contiene:
Principio activo: Metformina Clorhidrato 750 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa, carmelosa sódica, estearato de magnesio.
Cada comprimido de liberación prolongada de **Glucophage® XR** 500 contiene:
Principio activo: Metformina Clorhidrato premezclada (Equivalente a 500 mg de Metformina Clorhidrato) 502,5 mg. Excipientes: carboximetilcelulosa sódica, hipromelosa 2208, estearato de magnesio.

Código ATC: A10BA02

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral.

INDICACIONES

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

La Metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

1) Reducción de la producción hepática de glucosa mediante inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis.
2) En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la captación y utilización periférica de glucosa.
3) Y retraso de la absorción intestinal de glucosa.
La Metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintasa.
La Metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (TGLU).

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de una dosis oral de un comprimido de liberación prolongada de 500 mg, la absorción de Metformina se retarda significativamente, en comparación con el comprimido de liberación inmediata, con un T_{max} a las 7 horas (T_{max} para el comprimido de liberación inmediata es de 2,5 horas).

Después de una única administración oral de 1500 mg de **Glucophage® XR** 750, 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 es bioequivalente a **Glucophage® XR** 500 mg con una dosis de 1500 mg, con respecto a C_{max} y AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.

Después de una única administración oral de un comprimido de **Glucophage® XR** 1000 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 con respecto a la C_{max} y al AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.

El producto bioequivalente presenta las siguientes propiedades:

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

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

Al administrar 2 comprimidos de liberación prolongada de 500 mg junto con alimentos, el AUC aumenta aproximadamente un 70% (C_{max} y T_{max} aumentan solo ligeramente). Cuando se administra el comprimido de liberación prolongada de 1000 mg junto con alimentos, el AUC aumenta un 77% (la C_{max} aumenta 26% y el T_{max} se prolonga ligeramente en aproximadamente 1 hora).

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

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

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

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

El aclaramiento renal de Metformina es >400 ml/min, lo cual indica que la Metformina es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la vida media

de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN
Adultos con función renal normal (TFG ≥90 mL/min)

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

- **Glucophage® XR** 1000 debe administrarse en una toma diaria con la cena. La dosis máxima recomendada es de 2000 mg de Metformina Clorhidrato de liberación prolongada una vez al día.
- **Glucophage® XR** 1000 está destinado al tratamiento de mantenimiento en pacientes tratados generalmente con 1000 mg o 2000 mg de Clorhidrato de Metformina. Al cambiar, la dosis diaria de **Glucophage® XR**, deberá ser equivalente a la dosis diaria habitual de Clorhidrato de Metformina.

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

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

- **Glucophage® XR** 750 está indicado para pacientes que ya son tratados con comprimidos de Metformina (liberación prolongada o inmediata). La dosis de **Glucophage® XR** 750 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 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 en una toma diaria con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajustará a la dosis de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de la dosis, se debería considerar el cambio a **Glucophage® XR** 1000.

Ancianos

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

Insuficiencia renal

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

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

Niños

Dado que no se dispone de información para esta población, se recomienda no administrar **Glucophage® XR** a los niños.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al Clorhidrato de Metformina o a alguno de los excipientes.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 mL/min)
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación,
 - infección grave,
 - shock,
 - administración intravascular de medios de contraste iodados (ver *Advertencias y Precauciones especiales de empleo”).
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, tal como:
 - insuficiencia 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, que se produce con mayor frecuencia durante el empeoramiento agudo de la función renal, en caso de enfermedad cardiorrespiratoria o septicemia. La acumulación de Metformina se produce durante el empeoramiento agudo de la función renal e incremento el riesgo de acidosis láctica.

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

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

acidosis láctica (ver secciones Contraindicaciones e Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones).

Se debe informar a los pacientes o a los cuidadores acerca del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos de coma. En caso de que se sospeche de la presencia de síntomas, el paciente debe dejar de tomar Metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35 mmol/l) y un aumento del nivel plasmático de lactato (>5 mmol/L) y del cociente lactato/piruvato.

Función renal

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

Función cardíaca

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

Administración de medios de contraste iodados

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

Cirugía

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

Otras precauciones

• Todos los pacientes deberán continuar con la dieta con una distribución regular en la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar con su dieta restringida en calorías.

- Periódicamente se deberán realizar las pruebas habituales de laboratorio para el control de la diabetes.

- La Metformina sola nunca causa hipoglucemia, pero se requiere precaución al administrarla en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (sulfonilureas o meglitinidas).

- La matriz del comprimido puede estar presente en las heces. Se deberá prevenir a los pacientes que esto es normal.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

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

- Ayuno, desnutrición o
- Deterioro hepático.

Agentes de contraste iodados

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

Asociaciones que requieren precaución para la administración

Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos del asa. Cuando se inicien o se utilicen estos productos en combinación con Metformina, es necesario un estrecho control de la función renal. Los medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides [por vía sistémica y local] y simpaticomiméticos), agonistas beta-2, danazol y clorpromazepina a altas dosis de 100 mg por día.

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

Transportadores catiónicos orgánicos (TCO)

La Metformina es un sustrato de ambos transportadores TCO1 y TCO2.

La coadministración de Metformina con:

- Substratos/inhibidores de TCO1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la Metformina.
- Inductores de TCO1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y eficacia.
- Substratos/inhibidores de TCO2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, doclatsavir, vandetanib) pueden disminuir la eliminación renal de Metformina y por consiguiente causar un aumento de la concentración de Metformina en plasma.

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

Fertilidad, Embarazo y período de lactancia

Embarazo

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

La Metformina atraviesa la placenta con niveles que pueden ser tan altos como los concentraciones maternas.

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias

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

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

Datos preclínicos de seguridad

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

REACCIONES ADVERSAS

En la información posterior a la comercialización y en ensayos clínicos controlados, los eventos adversos en pacientes tratados con **Glucophage® XR** fueron similares en naturaleza y severidad a los reportados en pacientes tratados con **Glucophage®** de liberación inmediata.

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito, las cuales desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos.

Las siguientes reacciones adversas pueden presentarse con **Glucophage® XR**. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes: >1/10; frecuentes ≥1/100, <1/10; poco frecuentes ≥1/1.000, <1/100; raros ≥1/10.000; <1/1.000; muy raros <1/10.000 y desconocidos (no pueden ser estimados de los datos disponibles).

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

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: trastornos del gusto.

Deficiencia de vitamina B12.

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

- Trastornos gastrointestinales

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

- Trastornos cutáneos y subcutáneos

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

- Trastornos metabólicos y de nutrición

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

- Trastornos hepatobiliares

Muy raros: reportes aislados de anomalidades en los estudios sobre la función hepática o hepatiitis 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 si 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 Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital Dr. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

Por otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: **0800-333-3532**.

PRESENTACIONES

Glucophage® XR 500: envase conteniendo 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.
Glucophage® XR 750: envase conteniendo 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.
Glucophage® XR 1000: envase conteniendo 30 y 60 comprimidos de liberación prolongada.

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

MANTENER ÉSTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 42.855.
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández, Farmacéutica.
Glucophage® XR 500: elaborado en Merck Santé s.a.s., 2 rue du Pressoir Vert 45400 Semoy, Francia.
Glucophage® XR 750: elaborado en Merck Healthcare KGaA, Frankfuter SteraBe 250, 64293, Darmstadt, Alemania.
Glucophage® XR 1000: elaborado en Merck Healthcare KGaA, Frankfuter SteraBe 250, 64293, Darmstadt, Alemania.

Importado y distribuido por Laboratorio Elea Phoenix S.A, Av. Gral Lemos 2809, Los Polvorines, Prov. Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532** **1 elea.com**

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

Fecha de última revisión: CCDS 8 - 21 Diciembre 2020.

510372-00
1-jd-ep

