

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Venta bajo receta

INDUSTRIA FRANCESA

Lea minuciosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conservar 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 que no esté mencionado en este prospecto. Ver sección 4.

Qué incluye este prospecto:

1. ¿Qué es Glucophage® y para qué se usa?

2. ¿Qué 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. Pertenecen al grupo de medicamentos llamados biguanidos.

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 tratar la diabetes (medicamentos orales o insulina).

Los niños mayores de 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; • si tiene severamente reducida la función renal; • si usted tiene diabetes no controlada, por ejemplo, con hiperglicemia grave (nivel elevado de glucosa), náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso acelerada, acidosis láctica (ver "Riesgo de acidosis láctica" debajo) o cetocidosis. La cetocidosis 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 o que su aliento desarrolle un olor a frutas inusual; • 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 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 o caso, consulte con su médico antes de comenzar a tomar este medicamento.

Aséguese 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

Riesgo de acidosis láctica

Glucophage® puede empeorar o causar una complicación de efectos secundarios, 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, infecciones serias, ayuno prolongado, o ingesta de alcohol u otros medicamentos que pueden causar acidosis o problema en los riñones, deshidratación (ver información debajo), problemas hepáticos o cualquier condición médica en la que falte suministro de oxígeno en alguna parte del cuerpo (en enfermedades cardíacas agudas graves). Si cualquiera de la anterior es aplicable a usted, consulte a su médico para obtener más instrucciones.

Deje de tomar Glucophage® 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® 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.

Hable con su médico de inmediato para obtener más instrucciones si:

• Se sabe que padece una enfermedad genética hereditaria que afecta los mitocondrios (los componentes productores de energía dentro de las células), como el síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial, miopatía, acidosis láctica y episodios similares o un accidente cerebrovascular) o diabetes y sordera heredadas de la madre (MIDD).
• Presenta alguno de estos síntomas después de comenzar con Metformina: convulsiones, disminución de las habilidades cognitivas, dificultad para realizar movimientos corporales, síntomas que indican daño nervioso (por ejemplo, dolor o entumecimiento), migraña y sordera.

Si necesita someterse a una cirugía mayor debe dejar de tomar **Glucophage®** mientras se le realice el procedimiento y durante un tiempo después del mismo. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con **Glucophage®** y cuándo reiniciarlo.

Glucophage®, por sí solo, no provoca hipoglucemia (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 hipoglucemia (tales como sulfonilureas, insulina, meglitinidas), hay riesgo de hipoglucemia. Si usted experimenta síntomas de hipoglucemia, 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. Durante el tratamiento con **Glucophage®**, 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.

Otros medicamentos y Glucophage®

Si necesita de la inyección de un medio de contraste que contenga yodo en su torrente sanguíneo, por ejemplo, en el contexto de rayos-X o tomografías, **debe suspender Glucophage®** antes de la inyección o en el momento de esto. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir el tratamiento con **Glucophage®** 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®**. Es especialmente importante mencionar lo siguiente:

• Medicamentos que incrementan la producción de orina (diuréticos). • Medicamentos utilizados para tratar el dolor y la inflamación (AINES e inhibidores COX-2, como ibuprofeno y celecoxib). • Ciertos medicamentos para el tratamiento de la presión arterial alta (inhibidores de ECA y receptores antagonistas de angiotensina II). • Agonistas beta-2, tales como salbutamol o terbutalina (usados para tratar el asma). • Corticosteroides (usados para tratar diversas condiciones, tales como inflamación grave de la piel o asma). • Otros medicamentos para tratar la diabetes. • Medicamentos que puedan cambiar la cantidad de **Glucophage®** en su sangre, especialmente si tiene insuficiencia renal moderada (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, vandetanib, rifampicina, verapamil). • Otros medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes.

Glucophage® con alcohol

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

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que puede estarlo o tiene previsto tener un bebé, hable con el médico en caso de que deba comenzar el tratamiento o deba controlarse la glucemia. Este medicamento no se recomienda si está en período de lactancia o si tiene previsto comenzar a amamantar a su bebé.

Conducir y usar máquinas

Glucophage® por sí sólo, no provoca hipoglucemia (un nivel demasiado bajo de azúcar en sangre). Esto significa que no afecta la habilidad de conducir o usar máquinas. Sin embargo, tenga especial cuidado si usted toma **Glucophage®** junto con otros medicamentos para tratar la diabetes que puedan causar hipoglucemia (tales como sulfonilureas, insulina, meglitínidos). Los síntomas de la hipoglucemia 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 o 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 o 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. Si su función renal está disminuida, su médico le puede prescribir una dosis menor. Si usted también se administra 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 masquee el comprimido. Tome cada comprimido con un vaso de agua.

- Si toma una dosis por día, tómela por la 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 mal-estar 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 con el área 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, **Glucophage®** puede provocar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan. Pueden ocurrir los siguientes efectos adversos: **Glucophage®** 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® y ponerse en contacto con un médico o el hospital más cercano inmediatamente**, ya que la acidosis láctica puede conducir al coma.

Efectos adversos muy comunes (afectan a más de 1 en 10 personas)

Problemas digestivos

- Problemas digestivos, tales como sentirse enfermo (náuseas), estar enfermo (vómitos), diarrea, dolor de estómago (dolor abdominal) y pérdida del apetito. Por lo general, estos efectos adversos suceden con mayor frecuencia al inicio del tratamiento con **Glucophage®**. Se recomienda separar las dosis a lo largo del 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.

- Deficiencia de vitamina B12.

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

Efectos adversos muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas)

- 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 (ver sección "Advertencias y precauciones").

- Anormalidades en los pruebas de función hepática o hepatitis (inflamación del hígado, esto puede provocar cansancio, pérdida del apetito, pérdida de peso, con o sin amarillizo de la piel o las yemas). Si esto le sucede a usted, **deje de tomar Glucophage® y consulte con su médico**.

- Reacciones en la piel como enrojecimiento de la piel (eritema), escozor o picazón (urticaria).

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 sobredosisación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

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

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

- Centro Nacional de Intoxicaciones. Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Eleo **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 o blíster. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes. No deseché ningún medicamento por el desague 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°C 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 contiene 500, 850 y 1000 mg de Metformina Clorhidrato, que corresponden a 390, 663 y 780 mg de Metformina base.

- Los otros ingredientes para **Glucophage®** 500 y 850 son: povidona K30, estearato de magnesio y hidroxipropilcelulosa (Hypromellosa). Para **Glucophage®** 1000 son: povidona K30, estearato de magnesio y opadry.

Aspecto de Glucophage® y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos de **Glucophage®** 500 y 850 son blancos, circulares, y convexos. Los comprimidos recubiertos de **Glucophage®** 1000 son blancos, ovales, biconvexos, ranurado en ambas caras, grabados en uno de sus caras con "1000".

Cada envase de **Glucophage®** 500 y 850 contienen: 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos y **Glucophage®** 1000: 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos. Es posible que no se comercialicen todas las presentaciones.

MANTENER ÉSTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL.

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

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández, Farmacéutica.

Fabricado en: Merck Santé s.a.s., 34-37, rue Saint Romain 69379, Lyon Cedex 08, Francia. Importando y Distribuido por Laboratorio Eleo Phoenix S.A., Av. Gral. Menes 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | eleo.com**

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

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Septiembre/2025

CCDS 12 - 14 de febrero de 2025.

Aprobado por DI-2025-7087.

512350-00

1-jd-ep

Elea

500 – 850 – 1000

Comprimido recubierto

METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg – 850 mg – 1000 mg

Venta boca receta

INDUSTRIA FRANCESA

FÓRMULA

Glucophage® 500: cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: Metformina Clorhidrato 500 mg (equivalente a 390 mg de Metformina base). Excipientes: povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (hypromellosa).

Glucophage® 850: cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: Metformina Clorhidrato 850 mg (equivalente a 663 mg de Metformina base). Excipientes: povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (hypromellosa).

Glucophage® 1000: cada comprimido recubierto contiene: Principio activo: Metformina Clorhidrato 1000 mg (equivalente a 780 mg de Metformina base). Excipientes: povidona K30, estearato de magnesio, Opadry.

Este medicamento es Libre de Gluten.

Código ATC: A10BA02.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihiperglucemiante 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 adultos, pueden ser usados como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales, o con insulina.

• En niños de más de 10 años y en 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 "Propiedades farmacológicas").

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica

Grupo farmacoterapéutico: antihiperglucemiante oral. Biguanidas.

La Metformina es una biguanida con efectos antihiperglucémicos en la hipoglucemia tanto basal como postrandial. La Metformina no estimula la secreción de insulina, y por lo tanto no causa hipoglucemia. Metformina reduce la hiperinsulinemia basal y, en combinación con insulina, reduce la necesidad de insulina.

Metformina ejerce su efecto antihiperglucémico por medio de múltiples mecanismos:

1. Metformina reduce la producción hepática de glucosa.

2. Metformina facilita la captación y utilización de glucosa periférica, en parte al aumentar la acción de la insulina.

3. Metformina altera el recambio de glucosa en el intestino. La captación de la circulación aumenta y la absorción de los alimentos disminuye. Mecanismos adicionales atribuidos al intestino incluyen un aumento en la liberación de péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y una disminución de la resorción de ácido biliar. Metformina altera la microbiota intestinal.

Metformina puede mejorar el perfil lipídico en individuos hiperlipidémicos.

Metformina estabiliza o reduce el peso corporal en forma moderada.

Algunos de estos efectos, pero no todos, se producen por medio de la activación de la vía de proteína quínasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK) y el eje intestino-cerebro-hígado

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 mg y 850 mg 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 Metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de 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 µg/mL. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina (C_{max}) no excedieron de 5 µg/mL, aun administrando dosis máximas.

Los alimentos disminuyen la cantidad y retardan levemente la absorción de 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 ABC (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. 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 (Vd) se presenta en el rango de 63–276 L.

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

Eliminación: el aclaramiento renal de 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 (C_{max}) y la exposición sistémica (ABC₀₋₇) 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 con función renal normal (TFG ≥90 mL/min)

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

La dosis inicial es de 500 mg (2 ó 3 veces al día) u 850 mg de Metformina Clorhidrato (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 por un comprimido recubierto de **Glucophage®** 1000.

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 Metformina según la dosis indicada anteriormente.

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 ó **Glucophage®** 850), 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).

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 (A ser dividida en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60 – 89	3000 mg	Se puede considerar la reducción de la dosis en relación al deterioro de la función renal.
45 – 59	2000 mg	Se deben revisar los factores que puedan incrementar el riesgo de acidosis láctica antes de considerar el inicio con Metformina. La dosis inicial es, a lo sumo, la mitad de la dosis máxima.
30 – 44	1000 mg	
< 30	-	Metformina está contraindicada.

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 o **Glucophage®** 850 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 pueden partirse en dos mitades iguales.**

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a 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 grave o disfunción renal TFG <30 mL/min.
- 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 cardíaca descompensada, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 incrementa 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 AINE´s) 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 cetosis, 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.

Pacientes con afecciones mitocondriales conocidas o presuntas

En pacientes con afecciones mitocondriales conocidas, como el síndrome de encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS), la diabetes y sordera hereditarias maternas (MIDD), no se recomienda Metformina debido al riesgo de exacerbación de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que pueden conducir a un empeoramiento de la enfermedad.

En el caso de signos y síntomas que sugieran el síndrome MELAS o MIDD, tras la toma de metformina, el tratamiento con la Metformina deberá retirarse de inmediato y deberá realizarse una rápida evaluación diagnóstica.

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 mayor riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, Metformina puede usarse con monitoreo regular de la función cardíaca y renal.

La Metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable (ver "Contraindicaciones").

Administración de agentes iodados de contraste

La administración intravascular de agentes de contraste iodados puede provocar nefropatía inducida por el contraste, que puede inducir a la acumulación de Metformina y puede aumentar el riesgo de acidosis láctica. Por lo tanto, la administración de Metformina se debe interrumpir antes o en el momento de realizar el estudio y el tratamiento no debe retomarse antes de transcurridos 48 hs, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y comprobada que es estable (ver Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción).

Cirugía

Metformina debe discontinuarse al momento de una cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. El tratamiento no debe ser retomado hasta 48 hs. después de la cirugía o la reinstauración de la nutrición oral y comprobado que la función renal ha sido reevaluada y se encontró estable.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de Metformina en mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas. Los niveles de glucosa en sangre deben mantenerse lo más cerca posible de lo normal. El desarrollo fetal debe ser monitoreado de cerca para prevenir nacimientos pequeños para la edad gestacional.

Lactancia

El Clorhidrato de Metformina es excretada 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 ratos 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 Metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante los estudios clínicos controlados realizados, de un año de duración, pero no se dispone de datos a largo plazo. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso seguimiento del efecto de Metformina en los niños tratados, especialmente en los pubéres.

Niños entre 10 y 12 años de edad

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 aquellos 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®** (Metformina Clorhidrato) y administrar temporalmente insulina. **Glucophage®** 500, 850 y 1000 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.

- 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 meglitínidas).

- Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12 en suero anualmente. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta al elevar la dosis de Metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo conocidos que causan deficiencia de vitamina B12.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS CLASES DE INTERACCIÓN

Uso concomitante no recomendado

Alcohol: la intoxicación alcohólica está asociada con un aumento en el riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, desnutrición o de deterioro hepático.

Agentes de contraste iodados:

La administración 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 es estable (ver sección "Advertencias y precauciones"; y "Posología/Dosificación").

Otras combinaciones que requieren precauciones de uso

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.

Furosemda: puede aumentar la concentración de Metformina.

Nifedipina: en un estudio realizado se observó que cuando se administran concomitantemente estas drogas, se incrementa la C_{max} plasmática de la Metformina y el ABC 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. amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamfloreto, trimetoprima o vancomicina, que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente presentan una interacción potencial 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 ABC 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 β₂, 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 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.

- *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, dactatavir, 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: ≥1/10

Frecuentes: >1/100, <1/10

Poco frecuentes: >1/1000, <1/100

Raras: >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. Deficiencia de vitamina B12. Se recomienda considerar esta etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

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.

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).

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.

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