

# **Glucophage® 500 mg – 850 mg – 1000 mg**

Comprimidos Recubiertos

## **METFORMINA CLORHIDRATO**

Venta bajo Receta  
Industria Francesa

### **Composición:**

Cada comprimido recubierto de GLUCOPHAGE® 500 mg contiene: Metformina clorhidrato 500 mg (equivalente a 390 mg de Metformina base). Exc.: Povidona K30; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido recubierto de GLUCOPHAGE® 850 mg contiene: Metformina clorhidrato 850 mg (equivalente a 663 mg de Metformina base). Exc.: Povidona K30; estearato de magnesio; hidroxipropilmetilcelulosa (Hypromellosa).

Cada comprimido recubierto de GLUCOPHAGE® 1000 mg contiene: Metformina clorhidrato 1000 mg (equivalente a 780 mg de Metformina base). Exc.: Povidona K30; estearato de magnesio; Opadry.

### **Acción terapéutica:**

Antihiper glucemiante oral.

### **Indicaciones:**

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

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

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

### **Características farmacológicas / Propiedades:**

#### **Acción farmacológica:**

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

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

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

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

#### **Farmacocinética**

**Absorción:** luego de una dosis oral de Metformina, se alcanza una concentración plasmática máxima a las 2,5 horas (Tmax). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de GLUCOPHAGE 500 y 850 es aproximadamente del 50 – 60 % en los individuos sanos. Luego de la administración oral, la fracción no absorbida es recuperada en un 20 – 30 % en los heces. El proceso de absorción de la Metformina es saturable e incompleto. Se asume que la farmacocinética de la Metformina es no lineal. A las dosis y esquemas posológicos recomendados, se alcanzan concentraciones en estado estacionario a las 24 – 48 horas y son generalmente menores a 1 µg/ml. En estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina (Cmax) no excedieron de 4 µg/ml, aun administrando dosis máximas. Los alimentos disminuyen la cantidad y retardan levemente la absorción de la Metformina. Luego de la administración de una dosis de 850 mg, se ha observado una disminución del 40 % de la concentración plasmática pico, un 25 % en el AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el Tmax. Se desconoce la relevancia clínica de estos hechos.

**Distribución:** la unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La Metformina se distribuye en los eritrocitos. La concentración pico en sangre es menor que la plasmática y se producen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos mayoritariamente representan el compartimiento secundario de distribución. El volumen de distribución promedio (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 clearance renal de la Metformina es > 400 ml/min., indicando que es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas. En presencia de insuficiencia renal, el clearance 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.

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

### **Posología - Modo de Administración:**

**Adultos:** Monoterapia y en combinación con otros agentes antidiabéticos orales: La dosis inicial es de 500 mg (2 ó 3 veces al día) u 850 mg de Metformina (2 ó 3 veces al día), durante o después de las comidas. Luego de 10 a 15 días la dosis deberá ajustarse en función de las mediciones de la glucemia. La tolerancia gastrointestinal se ve favorecida cuando se aumenta la dosis gradualmente. En aquellos pacientes que reciben una dosis alta de Metformina (2 a 3 gramos por día), es posible reemplazar dos comprimidos recubiertos de GLUCOPHAGE 500 mg por un comprimido recubierto de GLUCOPHAGE 1000 mg.

La dosis máxima recomendada de Metformina es de 3000 mg/ día, administrada como tres dosis divididas. Cuando se transfiera el tratamiento desde otro agente antidiabético oral, discontinuar la administración del otro agente e iniciar con la Metformina según la dosis indicada anteriormente.

#### **Combinación con insulina:**

La terapia combinada de Metformina 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 (2 ó 3 comprimidos de GLUCOPHAGE 500 mg ó GLUCOPHAGE 850 mg), mientras que la dosis de insulina se regula en función de los valores de glucosa en sangre.

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

#### **Adolescentes y niños mayores de 10 años**

**Monoterapia y en combinación con insulina:** La Metformina puede emplearse en adolescentes y niños mayores de 10 años. La dosis inicial es de 1 comprimido de GLUCOPHAGE 500 mg o GLUCOPHAGE 850 mg por día, durante o después de las comidas. Luego de 10 a 15 días la dosis deberá ajustarse en función de las mediciones de la glucemia. La tolerancia gastrointestinal se ve favorecida cuando se aumenta la dosis gradualmente. La dosis máxima recomendada de Metformina es de 2 g/ día, dividido en 2 ó 3 tomas, pudiéndose reemplazar 2 comprimidos de 500 mg por un comprimido de GLUCOPHAGE 1000 mg.

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

#### **Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad a la Metformina clorhidrato o cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal o disfunción renal (Clearance de creatinina <60 mL/min).
- Estados agudos que pueden alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver Advertencias y Precauciones).
- Enfermedades agudas o crónicas que pueden causar estados de hipoxia tisular como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Cirugía mayor (ver Advertencias y Precauciones)
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.
- Lactancia.

#### **Advertencias y Precauciones:**

##### **Acidosis láctica:**

Es un trastorno metabólico infrecuente pero grave (mortalidad elevada en ausencia de tratamiento rápido), ligado a una acumulación de Metformina en el organismo. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes en tratamiento con Metformina aparecieron en primer lugar en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe ser reducida mediante el control de otros factores de riesgo asociados tales como diabetes pobremente controlada, cetosis, ayunos prolongados, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y toda condición asociada con la hipoxia. Diagnóstico: Debe considerarse el riesgo de acidosis láctica en caso de signos no específicos tales como calambres musculares con trastornos digestivos, por ejemplo, dolor abdominal y astenia severa. La acidosis láctica se caracteriza por la disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguido de coma. Los valores de diagnóstico de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato en plasma por encima de 5 mmol/L, aumento de la brecha aniónica y de la relación lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica, se debe suspender el tratamiento con Metformina y hospitalizar al paciente inmediatamente (ver Sobredosificación).

##### **Función renal:**

Dado que la Metformina se excreta por vía renal, antes de iniciar el tratamiento deben controlarse los niveles de creatinina sérica y luego controlarse regularmente, por lo menos una vez al año, en pacientes con función renal normal y por lo menos 2 a 4 veces al año en pacientes con valores aumentados de creatinina sérica y en ancianos. En estos últimos la disminución de la función renal es asintomática pero frecuente. Debe prestarse especial atención a aquellas situaciones en las que la función renal puede alterarse, por ejemplo cuando se inicia un tratamiento con antihipertensivos o diuréticos y cuando se inicia un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos.

##### **Administración de agentes yodados de contraste:**

Dado que la administración intravascular de agentes de contraste yodados en estudios radiológicos puede causar insuficiencia renal, la Metformina debe discontinuarse antes o en el momento de realizar el estudio y el tratamiento no debe retomarse antes de transcurridas 48 hs, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y la misma se encuentre normal (ver Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción).

### Cirugía:

La Metformina debe discontinuarse 48 hs antes de una cirugía mayor. El tratamiento no debe ser retomado hasta 48 hs después de la cirugía y se debe reiniciar únicamente luego de asegurarse de que la función renal es normal.

### Embarazo y Lactancia:

Hasta la fecha no se cuenta con suficientes datos epidemiológicos por lo cual no se recomienda el uso de Metformina durante el embarazo. Cuando la paciente planea el embarazo y durante el mismo, no debe tratarse la diabetes con Metformina sino con insulina, para disminuir el riesgo de malformaciones fetales que pueden derivar de niveles de glucemia aumentados. En estudios realizados en ratas se observó que la Metformina es excretada en la leche. No se ha realizado hasta la fecha estudios similares en humanos. Debido a la existencia de una potencial hipoglucemia en lactantes, deberá decidirse si discontinuar el tratamiento con Metformina o la lactancia, dependiendo del estado de la madre. En caso de suspenderse el tratamiento y si la dieta sola no es suficiente para un adecuado control de la glucemia, debería considerarse el tratamiento con insulina.

### Uso pediátrico y en adolescentes:

No han sido establecidas la seguridad y eficacia de su uso en niños menores de 10 años. Debe confirmarse el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes de iniciar el tratamiento con Metformina. No se ha detectado efecto alguno de la Metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante los estudios clínicos controlados, de un año de duración, realizados pero no se dispone de datos a largo plazo. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso seguimiento del efecto de la Metformina en los niños tratados, especialmente en los púberes.

### Uso en ancianos:

Se recomienda empezar con dosis bajas, debido a la posibilidad de disminución de la función renal, y luego ajustar la dosis de acuerdo al clearance renal.

### Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Está contraindicado.

### 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 es compensado por una suplementación calórica adecuada o durante el uso concomitante de otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol. Los pacientes ancianos, 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 y administrar temporalmente insulina. GLUCOPHAGE 500 mg, 850 mg y 1000 mg pueden restituirse luego de 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 la 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, deberían 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.

**Interacciones medicamentosas y otras clases de interacción:** Uso concomitante no recomendado:

- Alcohol: existe mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicaciones alcohólicas agudas, particularmente en casos de ayuno, de desnutrición o de insuficiencia hepatocelular. Es necesario evitar el consumo de alcohol o medicamentos que lo contengan.
- Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina: pueden provocar disminuciones en los niveles de glucemia. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de Metformina durante o después de la adición o discontinuación de esta clase de medicamentos.

### Otras combinaciones que requieren precauciones de uso:

- Furosemida: puede aumentar la concentración de Metformina.
- Productos de contraste iodados: (Ver Advertencias y Precauciones).
- Nifedipina: en un estudio realizado se observó que cuando se administran concomitantemente estas drogas, se incrementa la Cmax plasmática de la Metformina y el AUC en aproximadamente 20 % y 9 %, respectivamente y aumenta la cantidad excretada en la orina. El Tmax y la vida media no son afectados. La nifedipina parece aumentar la absorción de Metformina. La Metformina tiene efectos mínimos sobre la nifedipina.
- Drogas catiónicas: por ej. amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, 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 2 sanos con dosis únicas y múltiples, con un 60 % de incremento del pico plasmático de Metformina y de la concentración sanguínea total y 40 % de incremento en plasma y en sangre total del AUC de Metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en los estudios con dosis simples. La Metformina no tiene efectos sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones sean teóricas (excepto para la cimetidina), un cuidadoso monitoreo del paciente y ajustes en la dosificación de las drogas administradas es recomendable cuando se administran Metformina y medicación catiónica excretada por el sistema secretor tubular renal proximal.
- Glucocorticoides (por vía sistémica y local), agonistas B2, danazol, clorpromazina en dosis elevadas (100 mg/ día) y diuréticos: poseen actividad hiperglucemiante intrínseca, lo cual debe ser informado al paciente. Se debe controlar la glucemia y glucosuria con mayor frecuencia, 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.

### 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 comunes  $\geq 1/10$
- Comunes  $\geq 1/100, < 1/10$
- No comunes  $\geq 1/1000, < 1/100$
- Raras  $\geq 1/10000, < 1/1000$
- Muy raras  $< 1/10000$
- Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

### Alteraciones del sistema nervioso:

Comunes: Alteraciones del gusto.

### Alteraciones gastrointestinales:

Muy comunes: 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 prevenirlos 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). Absorción reducida de Vitamina B12 con disminución de sus niveles en sangre durante tratamientos prolongados con Metformina.

### Alteraciones hepatobiliares:

Desconocida: 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.

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, no se ha reportado hipoglucemia, pero sí ha ocurrido acidosis láctica. (Ver Advertencias). Se trata de una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. Puede inducirse la emesis, si la ingestión ha sido realizada dentro de los 30 minutos previos, y realizarse lavado gástrico. La Metformina es dializable, con un clearance de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas normales. Por lo tanto, la hemodilisis es el método más efectivo para remover la Metformina y el lactato, en pacientes en los que se sospecha sobredosis de esta droga. No utilizar soluciones de diálisis conteniendo lactato.

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

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

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

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160

### Presentaciones:

GLUCOPHAGE 500: Envases conteniendo 30 y 100 comprimidos recubiertos.  
GLUCOPHAGE 850 y 1000 mg: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Conservar a temperatura inferior a 30°C, en lugar seco y en su envase original.  
**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 42.855.

Elaborado en Merck Santé s.a.s., Semoy - Francia.

### DISTRIBUIDO POR:

Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

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

Fecha de última revisión: Octubre 2008

Aprobado según Disp. N° 6272/2008.

502327-00

1-jma-g