Glucophage® 500 mg – 850 mg – 1000 mg

Comprimidos Recubiertos

METFORMINA CLORHIDRATO

Comprimidos recubiertos

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). Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).
Cada comprimido recubierto de **Glucophage®** 850 mg contiene: Metformina clorhidrato 850 mg (equivalente a 663 mg de Metformina base). Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, metilhidroxipropilcelulosa (Hypromellosa).
Cada comprimido recubierto de **Glucophage®** 1000 mg contiene: Metformina clorhidrato 1000 mg (equivalente a 780 mg de Metformina base). Excipientes: Povidona K30, estearato de magnesio, Opadry. **Este medicamento es libre de gluten.**

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 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: Antihiperglucemiante oral. Biguanidas. Código ATC: A10BA02.
La Metformina pertenece al grupo de las biguanidas con acción antihiperglucémica, que disminuye los niveles basales y post prandiales de glucemia. No estimula la liberación de insulina, por eso no produce hipoglucemia.
La Metformina puede actuar a través de tres mecanismos:
1. Reducción de la producción de glucosa hepática mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis
2. A nivel muscular, aumentando de la sensibilidad a la insulina, favoreciendo la captación y la utilización periférica de la glucosa.
3. Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

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

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

Farmacocinética:
Absorción: luego de una dosis oral de Metformina, se alcanza una concentración plasmática máxima a las 2,5 horas (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 las heces.
Después de la administración oral, la absorción de la Metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la Metformina es no lineal.
A las dosis y esquemas posológicos recomendados, se alcanzan concentraciones en estado estacionario a las 24 – 48 horas y son generalmente menores a 1 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de Metformina ($C_{máx}$) no excedieron de 5 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 un disminución del 40% de la concentración plasmática pico, un 25% en el AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en el $T_{máx}$. 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 aclaramiento renal de la Metformina es > 400 ml/min., indicando que es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.
En presencia de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, conduciendo a un incremento de los niveles plasmáticos de Metformina.
Características en grupos específicos de pacientes
Trastorno renal
Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no permiten realizar una estimación confiable de la exposición sistémica a metformina en este subgrupo, en comparación con sujetos con función renal normal. Por lo tanto, la adaptación de la dosis debe realizarse considerando la eficacia/tolerabilidad clínica (ver Posología – Método de Administración).
Población pediátrica:
Estudio de dosis única: luego de una dosis oral única de 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en los adultos.
Estudio de dosis múltiple: Los datos se restringen a un estudio. Luego de dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día por 7 días, en pacientes pediátricos, la concentración plasmática pico ($C_{máx}$) y la exposición sistémica (AUC0-t) se redujeron en aproximadamente 33% y 40%, respectivamente, en comparación con adultos diabéticos que recibieron dosis repetidas de 500 mg, dos veces al día por 14 días. Dado que la dosis se ajusta individualmente, basándose en
el control glucémico, esto tiene relevancia clínica limitada.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Adultos con función renal normal (TFG ≥ 90 mL/min)
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 clorhidrato e insulina es empleada para alcanzar un mejor control de la glucosa en sangre. La terapia combinada debería iniciarse con las dosis iniciales usuales de Metformina clorhidrato (2 ó 3 comprimidos de **Glucophage®** 500 mg ó **Glucophage®** 850 mg), mientras que la dosis de insulina se regula en función de los valores de glucosa en sangre.
Pacientes de edad avanzada: debido a una potencial disminución de la función renal en esta población, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas y luego, ajustar la dosis de Metformina en base a la función renal. Son necesarias evaluaciones frecuentes de la función renal (ver Advertencias y Precauciones)
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, p. 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 mg o **Glucophage®** 850 mg por día, durante o después de las comidas.
Luego de 10 a 15 días la dosis deberá ajustarse en función de las mediciones de la glucemia. La tolerancia gastrointestinal se ve favorecida cuando se aumenta la dosis gradualmente.
La dosis máxima recomendada de Metformina clorhidrato es de 2 g/ día, dividido en 2 ó 3 tomas,
*NOTA: Los comprimidos de **Glucophage®** 1000 mg pueden partirse en dos mitades iguales.*

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a la Metformina clorhidrato o cualquiera de los excipientes, listados en Composición cuali y cuantitativa.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética).
- Precoma diabético.
- Insuficiencia renal 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 cardiaca 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.
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 cardiaca:
Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen mayor riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, metformina puede usarse con un monitoreo regular de la función cardiaca y renal.
La metformina está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda e inestable (ver Contraindicaciones).
Administración de 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 transcurridas 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:
La 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:
La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada con un mayor riesgo de anormalidades congénitas y mortalidad perinatal.
La cantidad limitada de información sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anormalidades congénitas. Estudios en animales no indican efectos dañinos relacionados con el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal.
Cuando la paciente planee el embarazo y durante el mismo, se recomienda no tratar la diabetes con Metformina sino con insulina para mantener la glucemia tan próxima a valores normales como sea posible, a modo de disminuir el riesgo de malformaciones fetales.
Lactancia:
El clorhidrato de metformina es excretado en la leche materna humana. No se han observado efectos adversos en recién nacidos/infantes amamantados. Sin embargo, dado que solo existe información limitada, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina.
Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir o no la lactancia, considerando su beneficio y riesgo potencial de efectos adversos en el niño.
Fertilidad:
La fertilidad de ratas macho y hembra no se vio afectada con metformina al administrarse en dosis de hasta 600 mg/kg/día, la cual equivale aproximadamente a tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos, basándose en comparaciones de área de superficie corporal.
Población pediátrica:
Debe confirmarse el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 antes de iniciar el tratamiento con Metformina.
No se ha detectado efecto alguno de la Metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante los estudios clínicos controlados, de un año de duración, realizados pero no se dispone de datos a largo plazo. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso seguimiento del efecto de la Metformina en los niños tratados, especialmente en los púberes.
Niños entre 10 y 12 años de edad:
Solamente 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años fueron incluidos en los estudios clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de Metformina en esos niños no difieren de la eficacia y seguridad en niños mayores y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribir Metformina a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.
Hipoglucemia:
No se produce hipoglucemia cuando se administra esta medicación bajo las circunstancias usuales de uso, pero puede darse cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio físico no es compensado por una suplementación calórica adecuada o durante el uso concomitante de otros hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.
Los pacientes añosos, debilitados o subalimentados, aquellos con insuficiencia adrenal o pituitaria o en caso de intoxicación con alcohol son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de identificar en los pacientes de edad avanzada y en aquéllos tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos.
Pérdida del control de la glucosa:
Cuando un paciente diabético estabilizado es expuesto a fiebre, trauma, infección o cirugía, puede presentar una pérdida del control de su glucemia. Durante esta circunstancia puede ser necesario suspender el tratamiento con **Glucophage®** y administrar temporalmente insulina. **Glucophage®** 500 mg, 850 mg y 1000 mg pueden restituirse luego que el episodio agudo se haya resuelto.
La efectividad de las drogas antidiabéticas orales en bajar los niveles de glucemia a los niveles deseados puede disminuir en algunos pacientes durante un período de tiempo determinado. Este fenómeno, que puede ser debido a una progresión de la enfermedad de base o una disminución de la respuesta a la droga, se conoce como una falla secundaria, para distinguir de una falla primaria en el cual la droga no es efectiva durante las etapas iniciales de la terapia. En caso de presentarse una falla secundaria con esta medicación o con la monoterapia con sulfonilurea, un tratamiento combinado puede resultar efectivo. Si el tratamiento combinado no es exitoso, debería considerarse alternativas terapéuticas como la administración de insulina.
Otras precauciones:
- Todos los pacientes deben continuar con la dieta y la distribución regular en la ingesta de carbohidratos. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con la dieta restringida en calorías.
- Los análisis sanguíneos usuales para el control de la diabetes debe realizarse normalmente.
- La Metformina no provoca por sí sola hipoglucemia; no obstante, se recomienda precaución cuando se utiliza en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilureas o meglitinidas).
- 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.
- *Furosemida:* puede aumentar la concentración de Metformina.
- *Nifedipina:* en un estudio realizado se observó que cuando se administran concomitantemente estas drogas, se incrementa el $C_{máx}$ plasmática de la Metformina y el AUC en aproximadamente 20% y 9%, respectivamente y aumenta la cantidad excretada en la orina. El $T_{máx}$ 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, triamtireno, trimetoprima o vancomicina, que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente presentan una interacción potencia con la Metformina por competencia en los sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado que esta interacción entre la Metformina y la cimetidina oral en individuos sanos con dosis únicas y múltiples, con un 60% de incremento del pico plasmático de Metformina y de la concentración sanguínea total y 40% de incremento en plasma y en sangre total del AUC de Metformina. No hubo cambios en la vida media de eliminación en los estudios con dosis simples. La Metformina no tiene efectos sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones sean teóricas (excepto para la cimetidina), un cuidadoso monitoreo del paciente y ajustes en la dosificación de las drogas administradas es recomendable cuando se administren Metformina y medicación catiónica excretada por el sistema secretor tubular renal proximal.
- *Medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca:* Glucocorticoides (por vía sistémica y local), agonistas 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 substrato 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, daclatasvir, vandetanib).
Pueden disminuir la eliminación renal de metformina y por consiguiente causar un aumento de la concentración de metformina en plasma. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando esos medicamentos son co-administrados con metformina y puede ser considerado un ajuste de dosis particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas: la monoterapia con Metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto, no ejerce efecto alguno sobre la habilidad para conducir y manejar máquinas.
Sin embargo, los pacientes deben estar alertas ante el riesgo de hipoglucemia cuando usan Metformina en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

REACCIONES ADVERSAS
Las frecuencias de reacciones adversas se definen del siguiente modo:
Muy frecuentes: ≥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.
La Metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas normales. Por lo tanto, la hemodiálisis es el método más efectivo para remover la Metformina y el lactato, en pacientes en los que se sospecha sobredosis de esta droga. No utilizar soluciones de diálisis conteniendo lactato.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas. Tel.: (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.**

PRESENTACIONES
Glucophage® 500 y 850 mg: envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos.
Glucophage® 1000 mg: envases conteniendo 30, 50, 60 y 90 comprimidos recubiertos.

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

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº 42.855.
Elaborado en 34-37, rue Saint Romain 69379, Lyon Cedex 08, Francia.
Importado y distribuido por Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532 | elea.com**
Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. **Glucophage®** es una marca registrada de Merck Santé S.A.S., utilizada bajo licencia por laboratorio Elea Phoenix S.A.

Fecha de última revisión: Diciembre/2021

Sin T.A.C.C.

Elea

GLUCOPHAGE XR 500 - 750 - 1000

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

Venta bajo receta
Industria Francesa

FÓRMULA: GLUCOPHAGE® XR 500: Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Principio activo: Metformina clorhidrato (Equivalente a 390 mg de Metformina base) 500,0 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 2208, Celulosa microcristalina, Carboximetilcelulosa sódica, Hidroxipropilmetilcelulosa 2910, Estearato de magnesio.
GLUCOPHAGE® XR 75: Cada comprimido de liberación prolongada contiene: Principio activo: Metformina clorhidrato (equivalente a 585,00 mg de Metformina base) 750,000 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Carmelosa sódica, Estearato de magnesio.
GLUCOPHAGE® XR 1000: Cada comprimido de liberación prolongada contiene:Principio activo: Metformina clorhidrato (equivalente a 780,00 mg de Metformina base) 1000,000 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa, Carmelosa sódica, 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 antihiperglucémicos. 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 mg, se alcanza una concentración plasmática pico media de 1193 ng/ml con un valor promedio de 5 horas y un rango de 4 a 12 horas. Se ha demostrado que Glucophage XR 750 mg es bioequivalente a Glucophage XR 500 mg con una dosis de 1500 mg, con respecto a 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 mg junto con alimentos se alcanza una concentración plasmática pico media de 1214 ng/ml en un valor promedio de 5 horas y un rango de 4 a 10 horas. Con una dosis de 1000 mg, Glucophage XR 1000 ha demostrado ser bioequivalente a Glucophage XR 500 mg con respecto a la $C_{máx}$ y al AUC en individuos sanos que recibieron alimentos y en ayunas.
El producto bioequivalente presenta las siguientes propiedades: En el estado estacionario y en forma similar a la formulación de liberación inmediata, la $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ 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 $C_{máx}$ aumenta 26% y el $t_{máx}$ 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 dia.
- 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 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata), hasta una dosis máxima de 1500 mg administrados con la cena. Después de 10 a 15 días, se recomienda chequear que la dosis de Glucophage XR 750 mg sea adecuada según las mediciones de glucosa en la sangre.
Combinación con insulina: Para lograr un mejor control de la glucosa sérica puede administrarse clorhidrato de metformina e insulina en una terapia combinada. Se recomienda una dosis inicial de Glucophage XR de 500 o XR 750 mg en una toma diaria con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajustará en función de las mediciones de glucosa en sangre. Después del ajuste de la dosis, se debería considerar el cambio a Glucophage XR 1000 mg.
Ancianos: Debido al potencial de una función renal disminuida en pacientes ancianos, se deberá ajustar la dosis de metformina según la función renal. Se deberá realizar una evaluación periódica de la función renal (ver "Advertencias y Precauciones especiales de empleo").
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, p. 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 cardiaca 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 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 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 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. *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 cardiaca*: Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen un mayor riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable, metformina puede usarse con un monitoreo regular de la función cardiaca y renal. En pacientes con insuficiencia cardiaca 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 substrato 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, daclatasvir, vandetanib) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y por consiguiente causar un aumento de la concentración de metformina en plasma. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando esos medicamentos son co-administrados con metformina y puede ser considerado un ajuste de dosis particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Fertilidad, Embarazo y período de lactancia: *Embarazo*: La 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 las 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 anormalidades en los estudios sobre la función hepática o hepatitis que remite al suspender la administración de metformina.

Sobredosificación: Aún después de la ingestión de dosis de hasta 85 g de Glucophage® XR, no se ha reportado hipoglucemia, pero en tales circunstancias sí se han presentado casos de acidosis láctica.Se puede inducir el vómito si la ingesta ocurrió en los 30 minutos previos, y se debe realizar un lavado gástrico.Una sobredosis alta o los riesgos concomitantes de la metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160. Por otras consultas: Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

PRESENTACIONES: Glucophage® XR 500. Envase conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos de liberación prolongada para venta al público, y 500 ó 1000 comprimidos de liberación prolongada para exclusivo Uso Hospitalario. Glucophage® XR 750 y 1000. Envase conteniendo 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 comprimidos de liberación prolongada para venta al público, y 112, 120, 180 ó 600 comprimidos de liberación prolongada para exclusivo Uso Hospitalario.

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

MANTENER ESTE 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 Sante s.a.s., Semoy, Francia.
Glucophage® XR 750: elaborado en Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.
Glucophage® XR 1000: elaborado en Merck KGaA, 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
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

Elea