

Rx only

GLUCOPHAGE®

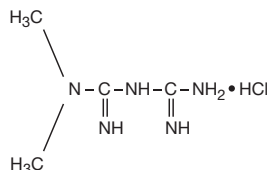
(metformin hydrochloride tablets)

GLUCOPHAGE® XR

(metformin hydrochloride extended-release tablets)

DESCRIPTION

GLUCOPHAGE® (metformin hydrochloride tablets) and GLUCOPHAGE® XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) are oral antihyperglycemic drugs used in the management of type 2 diabetes. Metformin hydrochloride (*N,N*-dimethylimidodicarbonimidic diamide hydrochloride) is not chemically or pharmacologically related to any other classes of oral antihyperglycemic agents. The structural formula is as shown:



Metformin hydrochloride is a white to off-white crystalline compound with a molecular formula of $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5 \cdot \text{HCl}$ and a molecular weight of 165.63. Metformin hydrochloride is freely soluble in water and is practically insoluble in acetone, ether, and chloroform. The pKa of metformin is 12.4. The pH of a 1% aqueous solution of metformin hydrochloride is 6.68.

GLUCOPHAGE tablets contain 500 mg, 850 mg, or 1000 mg of metformin hydrochloride. Each tablet contains the inactive ingredients povidone and magnesium stearate. In addition, the coating for the 500-mg and 850-mg tablets contains hydroxypropyl methylcellulose (hypromellose) and the coating for the 1000-mg contains hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene glycol.

GLUCOPHAGE XR contains 500 mg of metformin hydrochloride as the active ingredient. Each tablet contains the inactive ingredients sodium carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose, and magnesium stearate.

System Components and Performance

GLUCOPHAGE XR tablets comprise a dual hydrophilic polymer matrix system. Metformin hydrochloride is combined with a drug release controlling polymer to form an "inner" phase, which is then incorporated as discrete particles into an "external" phase of a second polymer. After administration, fluid from the gastrointestinal (GI) tract enters the tablet, causing the polymers to hydrate and swell. Drug is released slowly from the dosage form by a process of diffusion through the gel matrix that is essentially independent of pH. The hydrated polymer system is not rigid and is expected to be broken up by normal peristalsis in the GI tract. The biologically inert components of the tablet may occasionally remain intact during GI transit and will be eliminated in the feces as a soft, hydrated mass.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Metformin is an antihyperglycemic agent which improves glucose tolerance in patients with type 2 diabetes, lowering both basal and postprandial plasma glucose. Its pharmacologic mechanisms of action are different from other classes of oral antihyperglycemic agents. Metformin decreases hepatic glucose production, decreases intestinal absorption of glucose, and improves insulin sensitivity by increasing peripheral glucose uptake and utilization. Unlike sulfonylureas, metformin does not produce hypoglycemia in either patients with type 2 diabetes or normal subjects (except in special circumstances, see **PRECAUTIONS**) and does not cause hyperinsulinemia. With metformin therapy, insulin secretion remains unchanged while fasting insulin levels and day-long plasma insulin response may actually decrease.

Pharmacokinetics

Absorption and Bioavailability

The absolute bioavailability of a GLUCOPHAGE 500-mg tablet given under fasting conditions is approximately 50-60%. Studies using single oral doses of GLUCOPHAGE 500 mg to 1500 mg, and 850 mg to 2550 mg, indicate that there is a lack of dose proportionality with increasing doses, which is due to decreased absorption rather than an alteration in elimination. Food decreases the extent of and slightly delays the absorption of metformin, as shown by approximately a 40% lower mean peak plasma concentration (C_{max}), a 25% lower area under the plasma concentration versus time curve (AUC), and a 35 minute prolongation of time to peak plasma concentration (T_{max}) following administration of a single 850-mg tablet of metformin with food, compared to the same tablet strength administered fasting. The clinical relevance of these decreases is unknown.

Following a single oral dose of GLUCOPHAGE XR, C_{max} is achieved with a median value of 7 hours and a range of 4 hours to 8 hours. Peak plasma levels are approximately 20% lower compared to the same dose of GLUCOPHAGE, however, the extent of absorption (as measured by AUC) is similar to GLUCOPHAGE.

At steady state, the AUC and C_{max} are less than dose proportional for GLUCOPHAGE XR within the range of 500 mg to 2000 mg administered once daily. Peak plasma levels are approximately 0.6, 1.1, 1.4, and 1.8 $\mu\text{g/mL}$ for 500, 1000, 1500, and 2000 mg once-daily doses, respectively. The extent of metformin absorption (as measured by AUC) from GLUCOPHAGE XR at a 2000 mg once-daily dose is similar to the same total daily dose administered as GLUCOPHAGE tablets 1000 mg twice daily. After repeated administration of GLUCOPHAGE XR, metformin did not accumulate in plasma.

Within-subject variability in C_{max} and AUC of metformin from GLUCOPHAGE XR is comparable to that with GLUCOPHAGE.

Although the extent of metformin absorption (as measured by AUC) from the GLUCOPHAGE XR tablet increased by approximately 50% when given with food, there was no effect of food on C_{max} and T_{max} of metformin. Both high and low fat meals had the same effect on the pharmacokinetics of GLUCOPHAGE XR.

Distribution

The apparent volume of distribution (V/F) of metformin following single oral doses of GLUCOPHAGE 850 mg averaged 654 ± 358 L. Metformin is negligibly bound to plasma proteins, in contrast to sulfonylureas, which are more than 90% protein bound. Metformin partitions into erythrocytes, most likely as a function of time. At usual clinical doses and dosing schedules of GLUCOPHAGE, steady state plasma concentrations of metformin are reached within 24-48 hours and are generally $< 1 \mu\text{g/mL}$. During controlled clinical trials of GLUCOPHAGE, maximum metformin plasma levels did not exceed 5 $\mu\text{g/mL}$, even at maximum doses.

Metabolism and Elimination

Intravenous single-dose studies in normal subjects demonstrate that metformin is excreted unchanged in the urine and does not undergo hepatic metabolism (no metabolites have been identified in humans) nor biliary excretion. Renal clearance (see **Table 1**) is approximately 3.5 times greater than creatinine clearance, which indicates that tubular secretion is the major route of

metformin elimination. Following oral administration, approximately 90% of the absorbed drug is eliminated via the renal route within the first 24 hours, with a plasma elimination half-life of approximately 6.2 hours. In blood, the elimination half-life is approximately 17.6 hours, suggesting that the erythrocyte mass may be a compartment of distribution.

Special Populations

Patients with Type 2 Diabetes

In the presence of normal renal function, there are no differences between single- or multiple-dose pharmacokinetics of metformin between patients with type 2 diabetes and normal subjects (see **Table 1**), nor is there any accumulation of metformin in either group at usual clinical doses.

The pharmacokinetics of GLUCOPHAGE XR in patients with type 2 diabetes are comparable to those in healthy normal adults.

Renal Insufficiency

In patients with decreased renal function (based on measured creatinine clearance), the plasma and blood half-life of metformin is prolonged and the renal clearance is decreased in proportion to the decrease in creatinine clearance (see **Table 1**; also see **WARNINGS**).

Hepatic Insufficiency

No pharmacokinetic studies of metformin have been conducted in patients with hepatic insufficiency.

Geriatrics

Limited data from controlled pharmacokinetic studies of GLUCOPHAGE in healthy elderly subjects suggest that total plasma clearance of metformin is decreased, the half-life is prolonged, and C_{max} is increased, compared to healthy young subjects. From these data, it appears that the change in metformin pharmacokinetics with aging is primarily accounted for by a change in renal function (see **Table 1**). GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) treatment should not be initiated in patients ≥ 80 years of age unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced. (See **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

Subject Groups: GLUCOPHAGE dose ^a (number of subjects)	C_{max} ^b ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} ^c (hrs)	Renal Clearance (mL/min)
Healthy, nondiabetic adults:			
500 mg single dose (24)	1.03 (± 0.33)	2.75 (± 0.81)	600 (± 132)
850 mg single dose (74) ^d	1.60 (± 0.38)	2.64 (± 0.82)	552 (± 139)
850 mg three times daily for 19 doses ^e (9)	2.01 (± 0.42)	1.79 (± 0.94)	642 (± 173)
Adults with type 2 diabetes:			
850 mg single dose (23)	1.48 (± 0.5)	3.32 (± 1.08)	491 (± 138)
850 mg three times daily for 19 doses ^e (9)	1.90 (± 0.62)	2.01 (± 1.22)	550 (± 160)
Elderly^f, healthy nondiabetic adults:			
850 mg single dose (12)	2.45 (± 0.70)	2.71 (± 1.05)	412 (± 98)
Renal-impaired adults:			
850 mg single dose			
Mild (CL_{cr} ^g 61-90 mL/min) (5)	1.86 (± 0.52)	3.20 (± 0.45)	384 (± 122)
Moderate (CL_{cr} 31-60 mL/min) (4)	4.12 (± 1.83)	3.75 (± 0.50)	108 (± 57)
Severe (CL_{cr} 10-30 mL/min) (6)	3.93 (± 0.92)	4.01 (± 1.10)	130 (± 90)

a All doses given fasting except the first 18 doses of the multiple dose studies

b Peak plasma concentration

c Time to peak plasma concentration

d Combined results (average means) of five studies: mean age 32 years (range 23-59 years)

e Kinetic study done following dose 19, given fasting

f Elderly subjects, mean age 71 years (range 65-81 years)

g CL_{cr} = creatinine clearance normalized to body surface area of 1.73 m²

Pediatrics

No pharmacokinetic data from studies of pediatric patients are currently available.

Gender

Metformin pharmacokinetic parameters did not differ significantly between normal subjects and patients with type 2 diabetes when analyzed according to gender (males = 19, females = 16). Similarly, in controlled clinical studies in patients with type 2 diabetes, the antihyperglycemic effect of GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) was comparable in males and females.

Race

No studies of metformin pharmacokinetic parameters according to race have been performed. In controlled clinical studies of GLUCOPHAGE in patients with type 2 diabetes, the antihyperglycemic effect was comparable in whites (n=249), blacks (n=51), and Hispanics (n=24).

CLINICAL STUDIES

GLUCOPHAGE

In a double-blind, placebo-controlled, multicenter U.S. clinical trial involving obese patients with type 2 diabetes whose hyperglycemia was not adequately controlled with dietary management alone (baseline fasting plasma glucose [FPG] of approximately 240 mg/dL), treatment with GLUCOPHAGE (up to 2550 mg/day) for 29 weeks resulted in significant mean net reductions in fasting and postprandial plasma glucose (PPG) and hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) of 59 mg/dL, 83 mg/dL, and 1.8%, respectively, compared to the placebo group (see **Table 2**).

	GLUCOPHAGE (n = 141)	Placebo (n = 145)	p-Value
FPG (mg/dL)			
Baseline	241.5	237.7	NS**
Change at FINAL VISIT	-53.0	6.3	0.001
Hemoglobin A_{1c} (%)			
Baseline	8.4	8.2	NS**
Change at FINAL VISIT	-1.4	0.4	0.001
Body Weight (lbs)			
Baseline	201.0	206.0	NS**
Change at FINAL VISIT	-1.4	-2.4	NS**

*All patients on diet therapy at Baseline

**Not statistically significant

A 29-week, double-blind, placebo-controlled study of GLUCOPHAGE and glyburide, alone and in combination, was conducted in obese patients with type 2 diabetes who had failed to achieve adequate glycemic control while on maximum doses of glyburide (baseline FPG of approximately 250 mg/dL) (see Table 3). Patients randomized to the combination arm started therapy with GLUCOPHAGE 500 mg and glyburide 20 mg. At the end of each week of the first four weeks of the trial, these patients had their dosages of GLUCOPHAGE increased by 500 mg if they failed to reach target fasting plasma glucose. After week four, such dosage adjustments were made monthly, although no patient was allowed to exceed GLUCOPHAGE 2500 mg. Patients in the GLUCOPHAGE only arm (metformin plus placebo) followed the same titration schedule. At the end of the trial, approximately 70% of the patients in the combination group were taking GLUCOPHAGE 2000 mg/glyburide 20 mg or GLUCOPHAGE 2500 mg/glyburide 20 mg. Patients randomized to continue on glyburide experienced worsening of glycemic control, with mean increases in FPG, PPG, and HbA_{1c} of 14 mg/dL, 3 mg/dL and 0.2%, respectively. In contrast, those randomized to GLUCOPHAGE (up to 2500 mg/day) experienced a slight improvement, with mean reductions in FPG, PPG, and HbA_{1c} of 1 mg/dL, 6 mg/dL and 0.4%, respectively. The combination of GLUCOPHAGE and glyburide was effective in reducing FPG, PPG, and HbA_{1c} levels by 63 mg/dL, 65 mg/dL, and 1.7%, respectively. Compared to results of glyburide treatment alone, the net differences with combination treatment were -77 mg/dL, -68 mg/dL and -1.9%, respectively (see Table 3).

	Comb (n = 213)	Glyb (n = 209)	GLU (n = 210)	Glyb vs Comb	p-values GLU vs Comb	GLU vs Glyb
Fasting Plasma Glucose (mg/dL)						
Baseline	250.5	247.5	253.9	NS**	NS**	NS**
Change at FINAL VISIT	-63.5	13.7	-0.9	0.001	0.001	0.025
Hemoglobin A_{1c} (%)						
Baseline	8.8	8.5	8.9	NS**	NS**	0.007
Change at FINAL VISIT	-1.7	0.2	-0.4	0.001	0.001	0.001
Body Weight (lbs)						
Baseline	202.2	203.0	204.0	NS**	NS**	NS**
Change at FINAL VISIT	0.9	-0.7	-8.4	0.011	0.001	0.001

*All patients on glyburide, 20 mg/day, at Baseline **Not statistically significant

The magnitude of the decline in fasting blood glucose concentration following the institution of GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) therapy was proportional to the level of fasting hyperglycemia. Patients with type 2 diabetes with higher fasting glucose concentrations experienced greater declines in plasma glucose and glycosylated hemoglobin. In clinical studies, GLUCOPHAGE, alone or in combination with a sulfonylurea, lowered mean fasting serum triglycerides, total cholesterol, and LDL cholesterol levels and had no adverse effects on other lipid levels (see Table 4).

	Combined GLUCOPHAGE/Glyburide vs Monotherapy				
	GLUCOPHAGE vs Placebo	GLUCOPHAGE	GLUCOPHAGE/Glyburide	Glyburide	
	GLUCOPHAGE (n = 141)	Placebo (n = 145)	GLUCOPHAGE (n = 210)	Glyburide (n = 213)	Glyburide (n = 209)
Total Cholesterol (mg/dL)					
Baseline	211.0	212.3	213.1	215.6	219.6
Mean % change at FINAL VISIT	-5%	1%	-2%	-4%	1%
Total Triglycerides (mg/dL)					
Baseline	236.1	203.5	242.5	215.0	266.1
Mean % change at FINAL VISIT	-16%	1%	-3%	-8%	4%
LDL-Cholesterol (mg/dL)					
Baseline	135.4	138.5	134.3	136.0	137.5
Mean % change at FINAL VISIT	-8%	1%	-4%	-6%	3%
HDL-Cholesterol (mg/dL)					
Baseline	39.0	40.5	37.2	39.0	37.0
Mean % change at FINAL VISIT	2%	-1%	5%	3%	1%

In contrast to sulfonylureas, body weight of individuals on GLUCOPHAGE tended to remain stable or even decrease somewhat (see Tables 2 and 3).

A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of GLUCOPHAGE plus insulin versus insulin plus placebo was conducted in patients with type 2 diabetes who failed to achieve adequate glycemic control on insulin alone (see Table 5). Patients randomized to receive GLUCOPHAGE plus insulin achieved a reduction in HbA_{1c} of 2.10%, compared to a 1.56% reduction in HbA_{1c} achieved by insulin plus placebo. The improvement in glycemic control was achieved at the final study visit with 16% less insulin, 93.0 U/day vs 110.6 U/day, GLUCOPHAGE plus insulin versus insulin plus placebo, respectively, p=0.04.

	GLUCOPHAGE/Insulin n=26	Placebo/Insulin n=28	Treatment difference Mean ± SE
Hemoglobin A_{1c} (%)			
Baseline	8.95	9.32	
Change at FINAL VISIT	- 2.10	- 1.56	- 0.54 ± 0.43 ^a
Insulin Dose (U/day)			
Baseline	93.12	94.64	
Change at FINAL VISIT	- 0.15	15.93	- 16.08 ± 7.77 ^b

^a Statistically significant using analysis of covariance with baseline as covariate (p=0.04)

^b Not significant using analysis of variance (values shown in table)

^c Statistically significant for insulin (p=0.04)

A second double-blind, placebo-controlled study (n=51), with 16 weeks of randomized treatment, demonstrated that in patients with type 2 diabetes controlled on insulin for 8 weeks with an average HbA_{1c} of 7.46 ± 0.97%, the addition of GLUCOPHAGE maintained similar glycemic control (HbA_{1c} 7.15 ± 0.61 versus 6.97 ± 0.62 for GLUCOPHAGE plus insulin and placebo plus insulin, respectively) with 19% less insulin versus baseline (reduction of 23.68 ± 30.22 versus an increase of 0.43 ± 25.20 units for GLUCOPHAGE plus insulin and placebo plus insulin, p<0.01). In addition, this study demonstrated that the combination of GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) plus insulin resulted in reduction in body weight of 3.11 ± 4.30 lbs, compared to an increase of 1.30 ± 6.08 lbs for placebo plus insulin, p=0.01.

GLUCOPHAGE XR

A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of GLUCOPHAGE XR, taken once daily with the evening meal, was conducted in patients with type 2 diabetes who had failed to achieve glycemic control with diet and exercise (HbA_{1c} 7.0-10.0%, FPG 126-270 mg/dL). Patients entering the study had a mean baseline HbA_{1c} of 8.0% and a mean baseline FPG of 176 mg/dL. After 12 weeks treatment, mean HbA_{1c} had increased from baseline by 0.1% and mean FPG decreased from baseline by 2 mg/dL in the placebo group, compared with a decrease in mean HbA_{1c} of 0.6% and a decrease in mean FPG of 23 mg/dL in patients treated with GLUCOPHAGE XR 1000 mg once daily. Subsequently, the treatment dose was increased to 1500 mg once daily if HbA_{1c} was ≥7.0% but <8.0% (patients with HbA_{1c} ≥8.0% were discontinued from the study). At the final visit (24-week), mean HbA_{1c} had increased 0.2% from baseline in placebo patients and decreased 0.6% with GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets).

A 16-week, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of GLUCOPHAGE XR, taken once daily with the evening meal, or twice daily with meals, was conducted in patients with type 2 diabetes who had failed to achieve glycemic control with diet and exercise (HbA_{1c} 7.0-11%, FPG 126-280 mg/dL). Changes in glycemic control and body weight are shown in Table 6.

	GLUCOPHAGE XR					Placebo
	500 mg Once Daily	1000 mg Once Daily	1500 mg Once Daily	2000 mg Once Daily	1000 mg Twice Daily	
Hemoglobin A_{1c} (%)	(n=115)	(n=115)	(n=111)	(n=125)	(n=112)	(n=111)
Baseline	8.2	8.4	8.3	8.4	8.4	8.4
Change at FINAL VISIT	-0.4	-0.6	-0.9	-0.8	-1.1	0.1
p-value ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
FPG (mg/dL)	(n=126)	(n=118)	(n=120)	(n=132)	(n=122)	(n=113)
Baseline	182.7	183.7	178.9	181.0	181.6	179.6
Change at FINAL VISIT	-15.2	-19.3	-28.5	-29.9	-33.6	7.6
p-value ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	-
Body Weight (lbs)	(n=125)	(n=119)	(n=117)	(n=131)	(n=119)	(n=113)
Baseline	192.9	191.8	188.3	195.4	192.5	194.3
Change at FINAL VISIT	-1.3	-1.3	-0.7	-1.5	-2.2	-1.8
p-value ^a	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-

* All patients on diet therapy at Baseline

^a All comparisons versus Placebo

** Not statistically significant

Compared with placebo, improvement in glycemic control was seen at all dose levels of GLUCOPHAGE XR and treatment was not associated with any significant change in weight (see **DOSE AND ADMINISTRATION** for dosing recommendations for GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR).

A 24-week, double-blind, randomized study of GLUCOPHAGE XR, taken once daily with the evening meal, and GLUCOPHAGE, taken twice daily (with breakfast and evening meal), was conducted in patients with type 2 diabetes who had been treated with GLUCOPHAGE 500 mg twice daily for at least 8 weeks prior to study entry. The GLUCOPHAGE dose had not necessarily been titrated to achieve a specific level of glycemic control prior to study entry. Patients qualified for the study if HbA_{1c} was ≤8.5% and FPG was ≤200 mg/dL. Changes in glycemic control and body weight are shown in Table 7.

	GLUCOPHAGE	GLUCOPHAGE XR	
	500 mg Twice Daily	1000 mg Once Daily	1500 mg Once Daily
Hemoglobin A_{1c} (%)	(n=67)	(n=72)	(n=66)
Baseline	7.06	6.99	7.02
Change at 12 Weeks	0.14	0.23	0.04
(95% CI)	(-0.03, 0.31)	(0.10, 0.36)	(-0.08, 0.15)
Change at FINAL VISIT	0.14 ^a	0.27	0.13
(95% CI)	(-0.04, 0.31)	(0.11, 0.43)	(-0.02, 0.28)
FPG (mg/dL)	(n=69)	(n=72)	(n=70)
Baseline	127.2	131.0	131.4
Change at 12 Weeks	12.9	9.5	3.7
(95% CI)	(6.5, 19.4)	(4.4, 14.6)	(-0.4, 7.8)
Change at FINAL VISIT	14.0	11.5	7.6
(95% CI)	(7.0, 21.0)	(4.4, 18.6)	(1.0, 14.2)
Body Weight (lbs)	(n=71)	(n=74)	(n=71)
Baseline	210.3	202.8	192.7
Change at 12 Weeks	0.4	0.9	0.7
(95% CI)	(-0.4, 1.5)	(0.0, 2.0)	(-0.4, 1.8)
Change at FINAL VISIT	0.9	1.1	0.9
(95% CI)	(-0.4, 2.2)	(-0.2, 2.4)	(-0.4, 2.0)

* All patients on GLUCOPHAGE 500 mg twice daily at Baseline

^a n=68

After 12 weeks of treatment, there was an increase in mean HbA_{1c} in all groups; in the GLUCOPHAGE XR 1000 mg group, the increase from baseline of 0.23% was statistically significant (see **DOSE AND ADMINISTRATION**).

Changes in lipid parameters in the previously described placebo-controlled dose-response study of GLUCOPHAGE XR are shown in **Table 8**.

	GLUCOPHAGE XR					Placebo
	500 mg Once Daily	1000 mg Once Daily	1500 mg Once Daily	2000 mg Once Daily	1000 mg Twice Daily	
Total Cholesterol (mg/dL)	(n=120)	(n=113)	(n=110)	(n=126)	(n=117)	(n=110)
Baseline	210.3	218.1	214.6	204.4	208.2	208.6
Mean % change at FINAL VISIT	1.0%	1.7%	0.7%	-1.6%	-2.6%	2.6%
Total Triglycerides (mg/dL)	(n=120)	(n=113)	(n=110)	(n=126)	(n=117)	(n=110)
Baseline	220.2	211.9	198.0	194.2	179.0	211.7
Mean % change at FINAL VISIT	14.5%	9.4%	15.1%	14.9%	9.4%	10.9%
LDL-Cholesterol (mg/dL)	(n=119)	(n=113)	(n=109)	(n=126)	(n=117)	(n=107)
Baseline	131.0	134.9	135.8	125.8	131.4	131.9
Mean % change at FINAL VISIT	-1.4%	-1.6%	-3.5%	-3.3%	-5.5%	3.2%
HDL-Cholesterol (mg/dL)	(n=120)	(n=108)	(n=108)	(n=125)	(n=117)	(n=108)
Baseline	40.8	41.6	40.6	40.2	42.4	39.4
Mean % change at FINAL VISIT	6.2%	8.6%	5.5%	6.1%	7.1%	5.8%

* All patients on diet therapy at Baseline

Changes in lipid parameters in the previously described study of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR are shown in **Table 9**.

	GLUCOPHAGE	GLUCOPHAGE XR	
	500 mg Twice Daily	1000 mg Once Daily	1500 mg Once Daily
Total Cholesterol (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Baseline	199.0	201.9	201.6
Mean % change at FINAL VISIT	0.1%	1.3%	0.1%
Total Triglycerides (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Baseline	178.0	169.2	206.8
Mean % change at FINAL VISIT	6.3%	25.3%	33.4%
LDL-Cholesterol (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Baseline	122.1	126.2	115.7
Mean % change at FINAL VISIT	-1.3%	-3.3%	-3.7%
HDL-Cholesterol (mg/dL)	(n=68)	(n=70)	(n=65)
Baseline	41.9	41.7	44.6
Mean % change at FINAL VISIT	4.8%	1.0%	-2.1%

* All patients on GLUCOPHAGE 500 mg twice daily at Baseline

Pediatric Clinical Studies

In a double-blind, placebo-controlled study in pediatric patients aged 10 to 16 years with type 2 diabetes (mean FPG 182.2 mg/dL), treatment with GLUCOPHAGE (up to 2000 mg/day) for up to 16 weeks (mean duration of treatment 11 weeks) resulted in a significant mean net reduction in FPG of 64.3 mg/dL, compared with placebo (see **Table 10**).

	GLUCOPHAGE	Placebo	p-Value
FPG (mg/dL)	(n=37)	(n=36)	
Baseline	162.4	192.3	
Change at FINAL VISIT	-42.9	21.4	< 0.001
Body Weight (lbs)	(n=39)	(n=38)	
Baseline	205.3	189.0	
Change at FINAL VISIT	-3.3	-2.0	NS**

^a Pediatric patients mean age 13.8 years (range 10-16 years)

* All patients on diet therapy at Baseline

** Not statistically significant

INDICATIONS AND USE

GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) and GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets), as monotherapy, are indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. GLUCOPHAGE is indicated in patients 10 years of age and older, and GLUCOPHAGE XR is indicated in patients 17 years of age and older. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR may be used concomitantly with a sulfonylurea or insulin to improve glycemic control in adults (17 years of age and older).

CONTRAINDICATIONS

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR are contraindicated in patients with:

1. Renal disease or renal dysfunction (e.g., as suggested by serum creatinine levels ≥ 1.5 mg/dL [males], ≥ 1.4 mg/dL [females] or abnormal creatinine clearance) which may also result from conditions such as cardiovascular collapse (shock), acute myocardial infarction, and septicemia (see **WARNINGS** and **PRECAUTIONS**).
2. Congestive heart failure requiring pharmacologic treatment.
3. Known hypersensitivity to metformin hydrochloride.
4. Acute or chronic metabolic acidosis, including diabetic ketoacidosis, with or without coma. Diabetic ketoacidosis should be treated with insulin.

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be temporarily discontinued in patients undergoing radiologic studies involving intravascular administration of iodinated contrast materials, because use of such products may result in acute alteration of renal function. (See also **PRECAUTIONS**.)

WARNINGS

Lactic Acidosis:

Lactic acidosis is a rare, but serious, metabolic complication that can occur due to metformin accumulation during treatment with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR; when it occurs, it is fatal in approximately 50% of cases. Lactic acidosis may also occur in association with a number of pathophysiologic conditions, including diabetes mellitus, and whenever there is significant tissue hypoperfusion and hypoxemia. Lactic acidosis is characterized by elevated blood lactate levels (>5 mmol/L), decreased blood pH, electrolyte disturbances with an increased anion gap, and an increased lactate/pyruvate ratio. When metformin is implicated as the cause of lactic acidosis, metformin plasma levels >5 μ g/mL are generally found.

The reported incidence of lactic acidosis in patients receiving metformin hydrochloride is very low (approximately 0.03 cases/1000 patient-years, with approximately 0.015 fatal cases/1000 patient-years). Reported cases have occurred primarily in diabetic patients with significant renal insufficiency, including both intrinsic renal disease and renal hypoperfusion, often in the setting of multiple concomitant medical/surgical problems and multiple concomitant medications. Patients with congestive heart failure requiring pharmacologic management, in particular those with unstable or acute congestive heart failure who are at risk of hypoperfusion and hypoxemia, are at increased risk of lactic acidosis. The risk of lactic acidosis increases with the degree of renal dysfunction and the patient's age. The risk of lactic acidosis may, therefore, be significantly decreased by regular monitoring of renal function in patients taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and by use of the minimum effective dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. In particular, treatment of the elderly should be accompanied by careful monitoring of renal function. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR treatment should not be initiated in patients ≥ 80 years of age unless measurement of creatinine clearance demonstrates that renal function is not reduced, as these patients are more susceptible to developing lactic acidosis. In addition, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be promptly withheld in the presence of any condition associated with hypoxemia, dehydration, or sepsis. Because impaired hepatic function may significantly limit the ability to clear lactate, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease. Patients should be cautioned against excessive alcohol intake, either acute or chronic, when taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, since alcohol potentiates the effects of metformin hydrochloride on lactate metabolism. In addition, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be temporarily discontinued prior to any intravascular radiocontrast study and for any surgical procedure (see also **PRECAUTIONS**).

The onset of lactic acidosis often is subtle, and accompanied only by nonspecific symptoms such as malaise, myalgias, respiratory distress, increasing somnolence, and nonspecific abdominal distress. There may be associated hypothermia, hypotension, and resistant bradyarrhythmias with more marked acidosis. The patient and the patient's physician must be aware of the possible importance of such symptoms and the patient should be instructed to notify the physician immediately if they occur (see also **PRECAUTIONS**). GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be withdrawn until the situation is clarified. Serum electrolytes, ketones, blood glucose and, if indicated, blood pH, lactate levels, and even blood metformin levels may be useful. Once a patient is stabilized on any dose level of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, gastrointestinal symptoms, which are common during initiation of therapy, are unlikely to be drug related. Later occurrence of gastrointestinal symptoms could be due to lactic acidosis or other serious disease.

Levels of fasting venous plasma lactate above the upper limit of normal but less than 5 mmol/L in patients taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR do not necessarily indicate impending lactic acidosis and may be explainable by other mechanisms, such as poorly controlled diabetes or obesity, vigorous physical activity, or technical problems in sample handling. (See also **PRECAUTIONS**.)

Lactic acidosis should be suspected in any diabetic patient with metabolic acidosis lacking evidence of ketoacidosis (ketonuria and ketonemia).

Lactic acidosis is a medical emergency that must be treated in a hospital setting. In a patient with lactic acidosis who is taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, the drug should be discontinued immediately and general supportive measures promptly instituted. Because metformin hydrochloride is dialyzable (with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions), prompt hemodialysis is recommended to correct the acidosis and remove the accumulated metformin. Such management often results in prompt reversal of symptoms and recovery. (See also **CONTRAINDICATIONS** and **PRECAUTIONS**.)

PRECAUTIONS

General

Monitoring of renal function — Metformin is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of metformin accumulation and lactic acidosis increases with the degree of impairment of renal function. Thus, patients with serum creatinine levels above the upper limit of normal for their age should not receive GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) or GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets). In patients with advanced age, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should be carefully titrated to establish the minimum dose for adequate glycemic effect, because aging is associated with reduced renal function. In elderly patients, particularly those ≥ 80 years of age, renal function should be monitored regularly and, generally, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should not be titrated to the maximum dose (see **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Before initiation of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy and at least annually thereafter, renal function should be assessed and verified as normal. In patients in whom development of renal dysfunction is anticipated, renal function should be assessed more frequently and GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR discontinued if evidence of renal impairment is present.

Use of concomitant medications that may affect renal function or metformin disposition — Concomitant medication(s) that may affect renal function or result in significant hemodynamic change or may interfere with the disposition of metformin, such as cationic drugs that are eliminated by renal tubular secretion (see **PRECAUTIONS: Drug Interactions**), should be used with caution.

Radiologic studies involving the use of intravascular iodinated contrast materials (for example, intravenous urogram, intravenous cholangiography, angiography, and computed tomography (CT) scans with intravascular contrast materials) — Intravascular contrast studies with iodinated materials can lead to acute alteration of renal function and have been associated with lactic acidosis in patients receiving metformin (see **CONTRAINDICATIONS**). Therefore, in patients in whom any such study is planned, GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be temporarily discontinued at the time of or prior to the procedure, and withheld for 48 hours subsequent to the procedure and reinstated only after renal function has been re-evaluated and found to be normal.

Hypoxic states — Cardiovascular collapse (shock) from whatever cause, acute congestive heart failure, acute myocardial infarction and other conditions characterized by hypoxemia have been associated with lactic acidosis and may also cause prerenal azotemia. When such events occur in patients on GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy, the drug should be promptly discontinued.

Surgical procedures — GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy should be temporarily suspended for any surgical procedure (except minor procedures not associated with restricted intake of food and fluids) and should not be restarted until the patient's oral intake has resumed and renal function has been evaluated as normal.

Alcohol intake — Alcohol is known to potentiate the effect of metformin on lactate metabolism. Patients, therefore, should be warned against excessive alcohol intake, acute or chronic, while receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

Impaired hepatic function — Since impaired hepatic function has been associated with some cases of lactic acidosis, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should generally be avoided in patients with clinical or laboratory evidence of hepatic disease.

Vitamin B₁₂ levels — In controlled clinical trials of GLUCOPHAGE of 29 weeks duration, a decrease to subnormal levels of previously normal serum Vitamin B₁₂ levels, without clinical manifestations, was observed in approximately 7% of patients. Such decrease, possibly due to interference with B₁₂ absorption from the B₁₂-intrinsic factor complex, is, however, very rarely associated with anemia and appears to be rapidly reversible with discontinuation of GLUCOPHAGE or Vitamin B₁₂ supplementation. Measurement of hematologic parameters on an annual basis is advised in patients on GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and any apparent abnormalities should be appropriately investigated and managed (see **PRECAUTIONS: Laboratory Tests**).

Certain individuals (those with inadequate Vitamin B₁₂ or calcium intake or absorption) appear to be predisposed to developing subnormal Vitamin B₁₂ levels. In these patients, routine serum Vitamin B₁₂ measurements at two- to three-year intervals may be useful.

Change in clinical status of patients with previously controlled type 2 diabetes — A patient with type 2 diabetes previously well controlled on GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR who develops laboratory abnormalities or clinical illness (especially vague and poorly defined illness) should be evaluated promptly for evidence of ketoacidosis or lactic acidosis. Evaluation should include serum electrolytes and ketones, blood glucose and, if indicated, blood pH, lactate, pyruvate, and metformin levels. If acidosis of either form occurs, GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR must be stopped immediately and other appropriate corrective measures initiated (see also **WARNINGS**).

Hypoglycemia — Hypoglycemia does not occur in patients receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR alone under usual circumstances of use, but could occur when caloric intake is deficient, when strenuous exercise is not compensated by caloric supplementation, or during concomitant use with other glucose-lowering agents (such as sulfonylureas and insulin) or ethanol.

Elderly, debilitated, or malnourished patients, and those with adrenal or pituitary insufficiency or alcohol intoxication are particularly susceptible to hypoglycemic effects. Hypoglycemia may be difficult to recognize in the elderly, and in people who are taking beta-adrenergic blocking drugs.

Loss of control of blood glucose — When a patient stabilized on any diabetic regimen is exposed to stress such as fever, trauma, infection, or surgery, a temporary loss of glycemic control may occur. At such times, it may be necessary to withhold GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and temporarily administer insulin. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR may be reinstated after the acute episode is resolved.

The effectiveness of oral antidiabetic drugs in lowering blood glucose to a targeted level decreases in many patients over a period of time. This phenomenon, which may be due to progression of the underlying disease or to diminished responsiveness to the drug, is known as secondary failure, to distinguish it from primary failure in which the drug is ineffective during initial therapy. Should secondary failure occur with either GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR or sulfonylurea monotherapy, combined therapy with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and sulfonylurea may result in a response. Should secondary failure occur with combined GLUCOPHAGE/sulfonylurea therapy or GLUCOPHAGE XR/sulfonylurea therapy, it may be necessary to consider therapeutic alternatives including initiation of insulin therapy.

Information for Patients

Patients should be informed of the potential risks and benefits of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and of alternative modes of therapy. They should also be informed about the importance of adherence to dietary instructions, of a regular exercise program, and of regular testing of blood glucose, glycosylated hemoglobin, renal function, and hematologic parameters.

The risks of lactic acidosis, its symptoms, and conditions that predispose to its development, as noted in the **WARNINGS** and **PRECAUTIONS** sections, should be explained to patients. Patients should be advised to discontinue GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR immediately and to promptly notify their health practitioner if unexplained hyperventilation, myalgia, malaise, unusual somnolence, or other nonspecific symptoms occur. Once a patient is stabilized on any dose level of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, gastrointestinal symptoms, which are common during initiation of metformin therapy, are unlikely to be drug related. Later occurrence of gastrointestinal symptoms could be due to lactic acidosis or other serious disease.

Patients should be counseled against excessive alcohol intake, either acute or chronic, while receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) or GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) alone does not usually cause hypoglycemia, although it may occur when GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR is used in conjunction with oral sulfonylureas and insulin. When initiating combination therapy, the risks of hypoglycemia, its symptoms and treatment, and conditions that predispose to its development should be explained to patients and responsible family members.

Patients should be informed that GLUCOPHAGE XR must be swallowed whole and not crushed or chewed, and that the inactive ingredients may occasionally be eliminated in the feces as a soft mass that may resemble the original tablet.

(See **Patient Information** Printed Below.)

Laboratory Tests

Response to all diabetic therapies should be monitored by periodic measurements of fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin levels, with a goal of decreasing these levels toward the normal range. During initial dose titration, fasting glucose can be used to determine the therapeutic response. Thereafter, both glucose and glycosylated hemoglobin should be monitored. Measurements of glycosylated hemoglobin may be especially useful for evaluating long-term control (see also **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Initial and periodic monitoring of hematologic parameters (e.g., hemoglobin/hematocrit and red blood cell indices) and renal function (serum creatinine) should be performed, at least on an annual basis. While megaloblastic anemia has rarely been seen with GLUCOPHAGE therapy, if this is suspected, Vitamin B₁₂ deficiency should be excluded.

Drug Interactions (clinical evaluation of drug interactions done with GLUCOPHAGE)

Glyburide — In a single-dose interaction study in type 2 diabetes patients, co-administration of metformin and glyburide did not result in any changes in either metformin pharmacokinetics or pharmacodynamics. Decreases in glyburide AUC and C_{max} were observed, but were highly variable. The single-dose nature of this study and the lack of correlation between glyburide blood levels and pharmacodynamic effects, makes the clinical significance of this interaction uncertain (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION: Concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and Oral Sulfonylurea Therapy**).

Furosemide — A single-dose, metformin-furosemide drug interaction study in healthy subjects demonstrated that pharmacokinetic parameters of both compounds were affected by co-administration. Furosemide increased the metformin plasma and blood C_{max} by 22% and blood AUC by 15%, without any significant change in metformin renal clearance. When administered with met-

formin, the C_{max} and AUC of furosemide were 31% and 12% smaller, respectively, than when administered alone, and the terminal half-life was decreased by 32%, without any significant change in furosemide renal clearance. No information is available about the interaction of metformin and furosemide when co-administered chronically.

Nifedipine — A single-dose, metformin-nifedipine drug interaction study in normal healthy volunteers demonstrated that co-administration of nifedipine increased plasma metformin C_{max} and AUC by 20% and 9%, respectively, and increased the amount excreted in the urine. T_{max} and half-life were unaffected. Nifedipine appears to enhance the absorption of metformin. Metformin had minimal effects on nifedipine.

Cationic drugs — Cationic drugs (e.g., amiloride, digoxin, morphine, procainamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamterene, trimethoprim, or vancomycin) that are eliminated by renal tubular secretion theoretically have the potential for interaction with metformin by competing for common renal tubular transport systems. Such interaction between metformin and oral cimetidine has been observed in normal healthy volunteers in both single- and multiple-dose, metformin-cimetidine drug interaction studies, with a 60% increase in peak metformin plasma and whole blood concentrations and a 40% increase in plasma and whole blood metformin AUC. There was no change in elimination half-life in the single-dose study. Metformin had no effect on cimetidine pharmacokinetics. Although such interactions remain theoretical (except for cimetidine), careful patient monitoring and dose adjustment of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and/or the interfering drug is recommended in patients who are taking cationic medications that are excreted via the proximal renal tubular secretory system.

Other — Certain drugs tend to produce hyperglycemia and may lead to loss of glycemic control. These drugs include the thiazides and other diuretics, corticosteroids, phenothiazines, thyroid products, estrogens, oral contraceptives, phenytoin, nicotinic acid, sympathomimetics, calcium channel blocking drugs, and isoniazid. When such drugs are administered to a patient receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, the patient should be closely observed for loss of blood glucose control. When such drugs are withdrawn from a patient receiving GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, the patient should be observed closely for hypoglycemia.

In healthy volunteers, the pharmacokinetics of metformin and propranolol, and metformin and ibuprofen were not affected when co-administered in single-dose interaction studies.

Metformin is negligibly bound to plasma proteins and is, therefore, less likely to interact with highly protein-bound drugs such as salicylates, sulfonamides, chloramphenicol, and probenecid, as compared to the sulfonylureas, which are extensively bound to serum proteins.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term carcinogenicity studies have been performed in rats (dosing duration of 104 weeks) and mice (dosing duration of 91 weeks) at doses up to and including 900 mg/kg/day and 1500 mg/kg/day, respectively. These doses are both approximately four times the maximum recommended human daily dose of 2000 mg based on body surface area comparisons. No evidence of carcinogenicity with metformin was found in either male or female mice. Similarly, there was no tumorigenic potential observed with metformin in male rats. There was, however, an increased incidence of benign stromal uterine polyps in female rats treated with 900 mg/kg/day.

There was no evidence of mutagenic potential of metformin in the following *in vitro* tests: Ames test (*S. typhimurium*), gene mutation test (mouse lymphoma cells), or chromosomal aberrations test (human lymphocytes). Results in the *in vivo* mouse micronucleus test were also negative.

Fertility of male or female rats was unaffected by metformin when administered at doses as high as 600 mg/kg/day, which is approximately three times the maximum recommended human daily dose based on body surface area comparisons.

Pregnancy

Teratogenic Effects: Pregnancy Category B.

Recent information strongly suggests that abnormal blood glucose levels during pregnancy are associated with a higher incidence of congenital abnormalities. Most experts recommend that insulin be used during pregnancy to maintain blood glucose levels as close to normal as possible. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should not be used during pregnancy unless clearly needed.

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Metformin was not teratogenic in rats and rabbits at doses up to 600 mg/kg/day. This represents an exposure of about two and six times the maximum recommended human daily dose of 2000 mg based on body surface area comparisons for rats and rabbits, respectively. Determination of fetal concentrations demonstrated a partial placental barrier to metformin.

Nursing Mothers

Studies in lactating rats show that metformin is excreted into milk and reaches levels comparable to those in plasma. Similar studies have not been conducted in nursing mothers. Because the potential for hypoglycemia in nursing infants may exist, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. If GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR is discontinued, and if diet alone is inadequate for controlling blood glucose, insulin therapy should be considered.

Pediatric Use

The safety and effectiveness of GLUCOPHAGE for the treatment of type 2 diabetes have been established in pediatric patients ages 10 to 16 years (studies have not been conducted in pediatric patients below the age of 10 years). Use of GLUCOPHAGE in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of GLUCOPHAGE in adults with additional data from a controlled clinical study in pediatric patients ages 10-16 years with type 2 diabetes, which demonstrated a similar response in glycemic control to that seen in adults. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY: Pediatric Clinical Studies**.) In this study, adverse effects were similar to those described in adults. (See **ADVERSE REACTIONS: Pediatric Patients**.) A maximum daily dose of 2000 mg is recommended. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION: Recommended Dosing Schedule: Pediatrics**.)

Safety and effectiveness of GLUCOPHAGE XR in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use

Controlled clinical studies of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR did not include sufficient numbers of elderly patients to determine whether they respond differently from younger patients, although other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Metformin is known to be substantially excreted by the kidney and because the risk of serious adverse reactions to the drug is greater in patients with impaired renal function, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR should only be used in patients with normal renal function (see **CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, and CLINICAL PHARMACOLOGY: Pharmacokinetics**). Because aging is associated with reduced renal function, GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) or GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) should be used with caution as age increases. Care should be taken in dose selection and should be based on careful and regular monitoring of renal function. Generally, elderly patients should not be titrated to the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR (see also **WARNINGS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

ADVERSE REACTIONS

In a U.S. double-blind clinical study of GLUCOPHAGE in patients with type 2 diabetes, a total of 141 patients received GLUCOPHAGE therapy (up to 2550 mg per day) and 145 patients received placebo. Adverse reactions reported in greater than 5% of the GLUCOPHAGE patients, and that were more common in GLUCOPHAGE- than placebo-treated patients, are listed in **Table 11**.

Table 11. Most Common Adverse Reactions (>5.0%) in a Placebo-Controlled Clinical Study of GLUCOPHAGE Monotherapy*

Adverse Reaction	GLUCOPHAGE Monotherapy n=141	Placebo n=145
	% of Patients	
Diarrhea	53.2	11.7
Nausea/Vomiting	25.5	8.3
Flatulence	12.1	5.5
Asthenia	9.2	5.5
Indigestion	7.1	4.1
Abdominal Discomfort	6.4	4.8
Headache	5.7	4.8

* Reactions that were more common in GLUCOPHAGE- than placebo-treated patients.

Diarrhea led to discontinuation of study medication in 6% of patients treated with GLUCOPHAGE. Additionally, the following adverse reactions were reported in ≥ 1.0 – ≤ 5.0 % of GLUCOPHAGE patients and were more commonly reported with GLUCOPHAGE than placebo: abnormal stools, hypoglycemia, myalgia, lightheaded, dyspnea, nail disorder, rash, sweating increased, taste disorder, chest discomfort, chills, flu syndrome, flushing, palpitation.

In worldwide clinical trials over 900 patients with type 2 diabetes have been treated with GLUCOPHAGE XR in placebo- and active-controlled studies. In placebo-controlled trials, 781 patients were administered GLUCOPHAGE XR and 195 patients received placebo. Adverse reactions reported in greater than 5% of the GLUCOPHAGE XR patients, and that were more common in GLUCOPHAGE XR- than placebo-treated patients, are listed in **Table 12**.

Table 12. Most Common Adverse Reactions (>5.0%) in Placebo-Controlled Studies of GLUCOPHAGE XR*

Adverse Reaction	GLUCOPHAGE XR n=781	Placebo n=195
	% of Patients	
Diarrhea	9.6	2.6
Nausea/Vomiting	6.5	1.5

* Reactions that were more common in GLUCOPHAGE XR- than placebo-treated patients

Diarrhea led to discontinuation of study medication in 0.6% of patients treated with GLUCOPHAGE XR. Additionally, the following adverse reactions were reported in ≥ 1.0 – ≤ 5.0 % of GLUCOPHAGE XR patients and were more commonly reported with GLUCOPHAGE XR than placebo: abdominal pain, constipation, distention abdomen, dyspepsia/heartburn, flatulence, dizziness, headache, upper respiratory infection, taste disturbance.

Pediatric Patients

In clinical trials with GLUCOPHAGE in pediatric patients with type 2 diabetes, the profile of adverse reactions was similar to that observed in adults.

OVERDOSAGE

Hypoglycemia has not been seen even with ingestion of up to 85 grams of GLUCOPHAGE, although lactic acidosis has occurred in such circumstances (see **WARNINGS**). Metformin is dialyzable with a clearance of up to 170 mL/min under good hemodynamic conditions. Therefore, hemodialysis may be useful for removal of accumulated drug from patients in whom metformin overdosage is suspected.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

There is no fixed dosage regimen for the management of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR or any other pharmacologic agent. Dosage of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR must be individualized on the basis of both effectiveness and tolerance, while not exceeding the maximum recommended daily dose. The maximum recommended daily dose of GLUCOPHAGE is 2550 mg in adults and 2000 mg in pediatric patients (10–16 years of age); the maximum recommended daily dose of GLUCOPHAGE XR in adults is 2000 mg.

GLUCOPHAGE should be given in divided doses with meals while GLUCOPHAGE XR should generally be given once daily with the evening meal. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be started at a low dose, with gradual dose escalation, both to reduce gastrointestinal side effects and to permit identification of the minimum dose required for adequate glycemic control of the patient. During treatment initiation and dose titration (see **Recommended Dosing Schedule**), fasting plasma glucose should be used to determine the therapeutic response to GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and identify the minimum effective dose for the patient. Thereafter, glycosylated hemoglobin should be measured at intervals of approximately three months. **The therapeutic goal should be to decrease both fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin levels to normal or near normal by using the lowest effective dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, either when used as monotherapy or in combination with sulfonylurea or insulin.**

Monitoring of blood glucose and glycosylated hemoglobin will also permit detection of primary failure, i.e., inadequate lowering of blood glucose at the maximum recommended dose of medication, and secondary failure, i.e., loss of an adequate blood glucose lowering response after an initial period of effectiveness.

Short-term administration of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR may be sufficient during periods of transient loss of control in patients usually well-controlled on diet alone.

GLUCOPHAGE XR tablets must be swallowed whole and never crushed or chewed. Occasionally, the inactive ingredients of GLUCOPHAGE XR will be eliminated in the feces as a soft, hydrated mass. (See **Patient Information Printed Below**.)

Recommended Dosing Schedule

Adults — In general, clinically significant responses are not seen at doses below 1500 mg per day. However, a lower recommended starting dose and gradually increased dosage is advised to minimize gastrointestinal symptoms.

The usual starting dose of GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) is 500 mg twice a day or 850 mg once a day, given with meals. Dosage increases should be made in increments of 500 mg weekly or 850 mg every 2 weeks, up to a total of 2000 mg per day, given in divided doses. Patients can also be titrated from 500 mg twice a day to 850 mg twice a day after 2 weeks. For those patients requiring additional glycemic control, GLUCOPHAGE may be given to a maximum daily dose of 2550 mg per day. Doses above 2000 mg may be better tolerated given three times a day with meals.

The usual starting dose of GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) is 500 mg once daily with the evening meal. Dosage increases should be made in increments of 500 mg weekly, up to a maximum of 2000 mg once daily with the evening meal. If glycemic control is not achieved on GLUCOPHAGE XR 2000 mg once daily, a trial of GLUCOPHAGE

1000 mg twice daily should be considered. If higher doses of metformin are required, GLUCOPHAGE should be used at total daily doses up to 2550 mg administered in divided daily doses, as described above. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Clinical Studies**.)

In a randomized trial, patients currently treated with GLUCOPHAGE were switched to GLUCOPHAGE XR. Results of this trial suggest that patients receiving GLUCOPHAGE treatment may be safely switched to GLUCOPHAGE XR once daily at the same total daily dose, up to 2000 mg once daily. Following a switch from GLUCOPHAGE to GLUCOPHAGE XR, glycemic control should be closely monitored and dosage adjustments made accordingly (see **CLINICAL PHARMACOLOGY, Clinical Studies**).

Pediatrics — The usual starting dose of GLUCOPHAGE is 500 mg twice a day, given with meals. Dosage increases should be made in increments of 500 mg weekly up to a maximum of 2000 mg per day, given in divided doses. Safety and effectiveness of GLUCOPHAGE XR in pediatric patients have not been established.

Transfer From Other Antidiabetic Therapy

When transferring patients from standard oral hypoglycemic agents other than chlorpropamide to GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, no transition period generally is necessary. When transferring patients from chlorpropamide, care should be exercised during the first two weeks because of the prolonged retention of chlorpropamide in the body, leading to overlapping drug effects and possible hypoglycemia.

Concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and Oral Sulfonylurea Therapy in Adult Patients

If patients have not responded to four weeks of the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR monotherapy, consideration should be given to gradual addition of an oral sulfonylurea while continuing GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR at the maximum dose, even if prior primary or secondary failure to a sulfonylurea has occurred. Clinical and pharmacokinetic drug-drug interaction data are currently available only for metformin plus glyburide (glibenclamide). With concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and sulfonylurea therapy, the desired control of blood glucose may be obtained by adjusting the dose of each drug. In a clinical trial of patients with type 2 diabetes and prior failure on glyburide, patients started on GLUCOPHAGE 500 mg and glyburide 20 mg were titrated to 1000/20 mg, 1500/20 mg, 2000/20 mg or 2500/20 mg of GLUCOPHAGE and glyburide, respectively, to reach the goal of glycemic control as measured by FPG, HbA_{1c} and plasma glucose response (see **CLINICAL PHARMACOLOGY: Clinical Studies**). However, attempts should be made to identify the minimum effective dose of each drug to achieve this goal. With concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and sulfonylurea therapy, the risk of hypoglycemia associated with sulfonylurea therapy continues and may be increased. Appropriate precautions should be taken. (See Package Insert of the respective sulfonylurea.)

If patients have not satisfactorily responded to one to three months of concomitant therapy with the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and the maximum dose of an oral sulfonylurea, consider therapeutic alternatives including switching to insulin with or without GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

Concomitant GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and Insulin Therapy in Adult Patients

The current Insulin dose should be continued upon initiation of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy. GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR therapy should be initiated at 500 mg once daily in patients on insulin therapy. For patients not responding adequately, the dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be increased by 500 mg after approximately 1 week and by 500 mg every week thereafter until adequate glycemic control is achieved. The maximum recommended daily dose is 2500 mg for GLUCOPHAGE and 2000 mg for GLUCOPHAGE XR. It is recommended that the insulin dose be decreased by 10% to 25% when fasting plasma glucose concentrations decrease to less than 120 mg/dL in patients receiving concomitant insulin and GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Further adjustment should be individualized based on glucose-lowering response.

Specific Patient Populations

GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR are not recommended for use in pregnancy. GLUCOPHAGE is not recommended in patients below the age of 10 years. GLUCOPHAGE XR is not recommended in pediatric patients (below the age of 17 years).

The initial and maintenance dosing of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR should be conservative in patients with advanced age, due to the potential for decreased renal function in this population. Any dosage adjustment should be based on a careful assessment of renal function. Generally, elderly, debilitated, and malnourished patients should not be titrated to the maximum dose of GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR.

Monitoring of renal function is necessary to aid in prevention of lactic acidosis, particularly in the elderly. (See **WARNINGS**.)

HOW SUPPLIED

GLUCOPHAGE® (metformin hydrochloride tablets)

500 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6060-05
500 mg	Bottles of 500	NDC 0087-6060-10
850 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6070-05
1000 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6071-11

GLUCOPHAGE 500-mg tablets are round, white to off-white, film coated tablets debossed with BMS 6060 around the periphery of the tablet on one side and 500 debossed across the face of the other side.

GLUCOPHAGE 850-mg tablets are round, white to off-white, film coated tablets debossed with BMS 6070 around the periphery of the tablet on one side and 850 debossed across the face of the other side.

GLUCOPHAGE 1000-mg tablets are white, oval, biconvex, film coated tablets with BMS 6071 debossed on one side and 1000 debossed on the opposite side and with a bisect line on both sides.

GLUCOPHAGE® XR (metformin hydrochloride extended-release tablets)

500 mg	Bottles of 100	NDC 0087-6063-13
500 mg	Bottles of 500	NDC 0087-6063-14

GLUCOPHAGE® XR 500-mg tablets are white to off-white, capsule shaped, biconvex tablets, with BMS 6063 debossed on one side and 500 debossed across the face of the other side.

Storage

Store at 20°–25°C (68°–77°F); excursions permitted to 15°–30°C (59°–86°F). [See USP Controlled Room Temperature.]

Dispense in light-resistant containers.

PATIENT INFORMATION

GLUCOPHAGE®

(metformin hydrochloride tablets)

and

GLUCOPHAGE® XR

(metformin hydrochloride extended-release tablets)

Read this information carefully before you start taking this medicine and each time you refill your prescription. There may be new information. This information does not take the place of your doctor's advice. Ask your doctor or pharmacist if you do not understand some of this information or if you want to know more about this medicine.

What are GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR?

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR are used to treat type 2 diabetes. This is also known as non-insulin-dependent diabetes mellitus. People with type 2 diabetes are not able to make enough insulin or respond normally to the insulin their bodies make. When this happens, sugar (glucose) builds up in the blood. This can lead to serious medical problems including kidney damage, amputations, and blindness. Diabetes is also closely linked to heart disease. The main goal of treating diabetes is to lower your blood sugar to a normal level.

High blood sugar can be lowered by diet and exercise, by a number of medicines taken by mouth, and by insulin shots. Before you take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, try to control your diabetes by exercise and weight loss. While you take your diabetes medicine, continue to exercise and follow the diet advised for your diabetes. No matter what your recommended diabetes management plan is, studies have shown that maintaining good blood sugar control can prevent or delay complications of diabetes, such as blindness.

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR have the same active ingredient. However, GLUCOPHAGE XR works longer in your body. Both of these medicines help control your blood sugar in a number of ways. These include helping your body respond better to the insulin it makes naturally, decreasing the amount of sugar your liver makes, and decreasing the amount of sugar your intestines absorb. GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR do not cause your body to make more insulin. Because of this, when taken alone, they rarely cause hypoglycemia (low blood sugar), and usually do not cause weight gain. However, when they are taken with a sulfonylurea or with insulin, hypoglycemia is more likely to occur, as is weight gain.

WARNING: A small number of people who have taken GLUCOPHAGE have developed a serious condition called lactic acidosis. Lactic acidosis is caused by a buildup of lactic acid in the blood. This happens more often in people with kidney problems. Most people with kidney problems should not take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. (See "What are the side effects of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR?")

Who should not take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR?

Some conditions increase your chance of getting lactic acidosis, or cause other problems if you take either of these medicines. Most of the conditions listed below can increase your chance of getting lactic acidosis.

Do not take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR if you:

- have kidney problems
- have liver problems
- have heart failure that is treated with medicines, such as Lanoxin® (digoxin) or Lasix® (furosemide)
- drink a lot of alcohol. This means you binge drink for short periods or drink all the time
- are seriously dehydrated (have lost a lot of water from your body)
- are going to have an x-ray procedure with injection of dyes (contrast agents)
- are going to have surgery
- develop a serious condition, such as heart attack, severe infection, or a stroke
- are 80 years or older and you have NOT had your kidney function tested

Tell your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant. GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR may not be right for you. Talk with your doctor about your choices. You should also discuss your choices with your doctor if you are nursing a child.

Can GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR be used in children?

GLUCOPHAGE has been shown to effectively lower glucose levels in children (ages 10 to 16 years) with type 2 diabetes. GLUCOPHAGE has not been studied in children younger than 10 years old. GLUCOPHAGE has not been studied in combination with other oral glucose-control medicines or insulin in children. If you have any questions about the use of GLUCOPHAGE in children, talk with your doctor or other healthcare provider.

GLUCOPHAGE XR has not been studied in children.

How should I take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR?

Your doctor will tell you how much medicine to take and when to take it. You will probably start out with a low dose of the medicine. Your doctor may slowly increase your dose until your blood sugar is better controlled. You should take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR with meals.

Your doctor may have you take other medicines along with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR to control your blood sugar. These medicines may include insulin shots. Taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR with insulin may help you better control your blood sugar while reducing the insulin dose.

Continue your exercise and diet program and test your blood sugar regularly while taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Your doctor will monitor your diabetes and may perform blood tests on you from time to time to make sure your kidneys and your liver are functioning normally. There is no evidence that GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR causes harm to the liver or kidneys.

Tell your doctor if you

- have an illness that causes severe vomiting, diarrhea or fever, or if you drink a much lower amount of liquid than normal. These conditions can lead to severe dehydration (loss of water in your body). You may need to stop taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR for a short time.
- plan to have surgery or an x-ray procedure with injection of dye (contrast agent). You may need to stop taking GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) or GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) for a short time.
- start to take other medicines or change how you take a medicine. GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR can affect how well other drugs work, and some drugs can affect how well GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR work. Some medicines may cause high blood sugar.

GLUCOPHAGE XR must be swallowed whole and never crushed or chewed. Occasionally, the inactive of GLUCOPHAGE XR may be eliminated as a soft mass in your stool that may look like the original tablet; this is not harmful and will not affect the way GLUCOPHAGE XR works to control your diabetes.

What should I avoid while taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR?

Do not drink a lot of alcoholic drinks while taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. This means you should not binge drink for short periods, and you should not drink a lot of alcohol on a regular basis. Alcohol can increase the chance of getting lactic acidosis.

What are the side effects of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR?

Lactic Acidosis. In rare cases, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR can cause a serious side effect called lactic acidosis. This is caused by a buildup of lactic acid in your blood. This build-up can cause serious damage. Lactic acidosis caused by GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) and GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended release tablets) is rare and has occurred mostly in people whose kidneys were not working normally. Lactic acidosis has been reported in about one in 33,000 patients taking GLUCOPHAGE over the course of a year. Although rare, if lactic acidosis does occur, it can be fatal in up to half the people who develop it.

It is also important for your liver to be working normally when you take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Your liver helps remove lactic acid from your blood.

Make sure you tell your doctor before you use GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR if you have kidney or liver problems. You should also **stop using GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and call your doctor right away if you have signs of lactic acidosis. Lactic acidosis is a medical emergency that must be treated in a hospital.**

Signs of lactic acidosis are:

- feeling very weak, tired, or uncomfortable
- unusual muscle pain
- trouble breathing
- unusual or unexpected stomach discomfort
- feeling cold
- feeling dizzy or lightheaded
- suddenly developing a slow or irregular heartbeat

If your medical condition suddenly changes, stop taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and call your doctor right away. This may be a sign of lactic acidosis or another serious side effect.

Other Side Effects. Common side effects of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR include diarrhea, nausea, and upset stomach. These side effects generally go away after you take the medicine for a while. Taking your medicine with meals can help reduce these side effects. Tell your doctor if the side effects bother you a lot, last for more than a few weeks, come back after they've gone away, or start later in therapy. You may need a lower dose or need to stop taking the medicine for a short period or for good.

About 3 out of every 100 people who take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR have an unpleasant metallic taste when they start taking the medicine. It lasts for a short time.

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR rarely cause hypoglycemia (low blood sugar) by themselves. However, hypoglycemia can happen if you do not eat enough, if you drink alcohol, or if you take other medicines to lower blood sugar.

General advice about prescription medicines

If you have questions or problems, talk with your doctor or other healthcare provider. You can ask your doctor or pharmacist for the information about GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR that is written for health care professionals. Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a patient information leaflet. Do not use GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR for a condition for which it was not prescribed. Do not share your medicine with other people.

GLUCOPHAGE® is a registered trademark of LIPHA s.a. Licensed to Bristol-Myers Squibb Company.



Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 U.S.A.

Venta bajo receta solamente

GLUCOPHAGE®

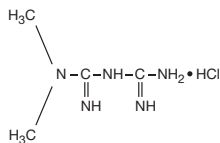
(clorhidrato de metformina en tabletas)

GLUCOPHAGE® XR

(clorhidrato de metformina en tabletas de liberación prolongada)

DESCRIPCIÓN

GLUCOPHAGE® (Clorhidrato de Metformina en tabletas) y GLUCOPHAGE® XR (Clorhidrato de Metformina en tabletas de liberación prolongada) son agentes antihiper glucemiantes orales utilizados en el manejo de la diabetes tipo 2. El clorhidrato de metformina (clorhidrato de diamida N,N-dimetilimidodicarbonimidica) no está relacionado químicamente ni farmacológicamente con ninguna otra clase de antihiper glucemiantes oral. Su fórmula estructural se presenta a continuación:



El clorhidrato de metformina es un compuesto blanco o blanquecino con la siguiente fórmula molecular: $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ y un peso molecular de 165,63. El clorhidrato de metformina es libremente soluble en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. Su pKa es de 12,4. El pH de una solución acuosa al 1% de clorhidrato de metformina es de 6,68.

Las tabletas de GLUCOPHAGE contienen 500 mg, 850 mg o 1.000 mg de clorhidrato de metformina. Cada tableta contiene los ingredientes inactivos povidona y estearato de magnesio. Además, la cubierta de las tabletas de 500 y 850 mg contiene hidroxipropil metilcelulosa, y la cubierta de las tabletas de 1000 mg contiene hidroxipropil metilcelulosa y polietilenglicol.

Las tabletas de GLUCOPHAGE XR contienen 500 mg de clorhidrato de metformina como ingrediente activo y los ingredientes inactivos carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Componentes del sistema y desempeño

Las tabletas de GLUCOPHAGE XR constituyen un sistema con matriz de polímero hidrofílico dual. El clorhidrato de metformina está combinado con un polímero que controla la liberación del medicamento, formando una fase "interna" que es posteriormente incorporada como partículas aisladas en una fase "externa" de un segundo polímero. Después de la administración, el líquido del tracto gastrointestinal (GI) ingresa a la tableta, haciendo que los polímeros se hidraten y se tornen tumefactos. La droga es liberada lentamente por un proceso de difusión a través de la matriz de gel, que es esencialmente independiente del pH. El sistema del polímero hidratado no es rígido y se espera que se rompa por el peristaltismo normal del aparato digestivo. Los componentes biológicamente inertes de la tableta en ocasiones pueden permanecer intactos durante el tránsito GI y serán eliminados en las heces como una masa blanda, hidratada.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La metformina es un agente antihiper glucemiantes que mejora la tolerancia de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática basal y posprandial. Sus mecanismos de acción farmacológica son diferentes de los de otras clases de agentes antihiper glucemiantes orales. La metformina reduce la síntesis hepática de glucosa, su absorción intestinal y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación periférica y utilización de la glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no causa hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ni en sujetos normales (excepto en circunstancias especiales; véase **PRECAUCIONES**) y no causa hiperinsulinemia. Con el tratamiento con metformina, la secreción de insulina no es modificada, mientras que sus niveles en ayunas y la respuesta de la insulina plasmática durante el día en realidad pueden disminuir.

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg de GLUCOPHAGE administrada en ayunas es de 50 a 60%, aproximadamente. Los estudios que utilizaron dosis orales únicas de 500 a 1.500 mg y de 850 a 2.550 mg de GLUCOPHAGE indican que no existe una proporcionalidad de la dosis con las dosis crecientes, debido a una disminución de la absorción más que a una alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen la magnitud de la absorción de metformina y la entretienen ligeramente, como se demuestra por una media de la concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente 40% más baja, un área bajo la curva de concentración plasmática en relación al tiempo (AUC) un 25% menor y una prolongación de 35 minutos en el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) después de la administración de una única tableta de 850 mg de metformina con alimentos, en comparación con la tableta de la misma potencia administrada en ayunas. Se ignora la significación clínica de estas reducciones.

Después de una dosis oral única de GLUCOPHAGE XR, la C_{max} es alcanzada con valor mediano de 7 horas y un rango de 4 a 8 horas. Los niveles plasmáticos máximos son un 20% más bajos, aproximadamente, en comparación con la misma dosis de GLUCOPHAGE; no obstante, la magnitud de la absorción (medida por el AUC) es similar a la de éste.

En el estado de equilibrio, el AUC y la C_{max} son menos que proporcionales a la dosis para GLUCOPHAGE XR en el rango de 500 mg a 2.000 mg suministrados una sola vez por día. Los niveles plasmáticos máximos son aproximadamente de 0,6, 1,1, 1,4 y 1,8 $\mu g/ml$ para las dosis de 500, 1.000, 1.500 y 2.000 mg una vez al día, respectivamente. La magnitud de la absorción de metformina (medida por el AUC) a partir de GLUCOPHAGE XR en una sola dosis diaria de 2.000 mg es similar a la misma dosis diaria total administrada como tabletas de 1.000 mg de GLUCOPHAGE dos veces al día. Después de la administración repetida de GLUCOPHAGE XR no se produjo acumulación plasmática de metformina.

La variabilidad de la C_{max} y el AUC de la metformina del GLUCOPHAGE XR en un mismo sujeto es comparable a la observada con GLUCOPHAGE.

Aunque la magnitud de la absorción de metformina (medida por el AUC) de la tableta de GLUCOPHAGE XR aumentó en un 50% aproximadamente cuando fue suministrada con alimentos, éstos no afectaron a la C_{max} ni el T_{max} . Tanto los alimentos ricos en grasas como los pobres en ellas tuvieron el mismo efecto sobre la farmacocinética de GLUCOPHAGE XR.

Distribución

El volumen de distribución aparente (V/F) de la metformina después de dosis orales únicas de 850 mg de GLUCOPHAGE fue, en promedio, de 654 (358 L). La unión de la metformina a las proteínas plasmáticas es mínima, a diferencia de lo observado con las sulfonilureas, que se unen en más del 90%. La metformina se distribuye en los eritrocitos, más probablemente en función del tiempo. En las dosis clínicas habituales y con los esquemas de dosificación de GLUCOPHAGE, las concentraciones plasmáticas en equilibrio de metformina son alcanzadas en 24-48 horas y en general son inferiores a 1 $\mu g/ml$. Durante estudios clínicos controlados con GLUCOPHAGE, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5 $\mu g/ml$, aun en dosis máximas.

Metabolismo y eliminación

Estudios de dosis intravenosas únicas en sujetos normales demostraron que la metformina es excretada sin modificaciones en la orina y que no experimenta metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en seres humanos) ni excreción biliar. La depuración renal (véase **Tabla 1**) es unas 3,5 veces mayor, aproximadamente, que la depuración de creatinina, indicando que la

secreción tubular es la vía principal de eliminación de metformina. Después de la administración oral, alrededor de 90% de la droga absorbida es eliminada por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de unas 6,2 horas aproximadamente. En sangre, la vida media de eliminación es de unas 17,6 horas, aproximadamente, sugiriendo que la masa eritrocitaria sería un compartimiento de distribución importante.

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2

En presencia de función renal normal, no existen diferencias entre la farmacocinética de dosis únicas o múltiples de la metformina entre pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos normales (véase **Tabla 1**) ni se produce acumulación de metformina en ningún grupo con las dosis clínicas habituales.

La farmacocinética de GLUCOPHAGE XR en pacientes con diabetes tipo 2 es comparable a la observada en adultos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con función renal disminuida (sobre la base de la depuración de creatinina medida), la vida media plasmática y sanguínea de la metformina está prolongada y la depuración renal, disminuida en forma proporcional a la reducción de la depuración de creatinina (véase **Tabla 1**; véase también **ADVERTENCIAS**).

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios farmacocinéticos sobre metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

Uso geriátrico

Datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de GLUCOPHAGE en ancianos sanos sugieren que la depuración plasmática total de metformina está disminuida, la vida media está prolongada y la C_{max} aumentada, en comparación con los sujetos sanos más jóvenes. A partir de estos datos, se deduce que el cambio en la farmacocinética de metformina con el envejecimiento es producido, esencialmente, por un cambio en la función renal (véase **Tabla 1**). No debe iniciarse el tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR (Clorhidrato de Metformina en tabletas de liberación prolongada) en pacientes mayores de 80 años a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está disminuida. (Véase **ADVERTENCIAS Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Grupos de sujetos: Dosis de GLUCOPHAGE ^a (número de pacientes)	C_{max}^b ($\mu g/mL$)	T_{max}^c (horas)	Depuración renal (mL/min)
Adultos no diabéticos sanos:			
500 mg dosis única (24)	1,03 (\pm 0,33)	2,75 (\pm 0,81)	600 (\pm 132)
850 mg dosis única (74) ^d	1,60 (\pm 0,38)	2,64 (\pm 0,82)	552 (\pm 139)
850 mg tres veces por día durante 19 dosis ^e (9)	2,01 (\pm 0,42)	1,79 (\pm 0,94)	642 (\pm 173)
Adultos con diabetes tipo 2:			
850 mg dosis única (23)	1,48 (\pm 0,5)	3,32 (\pm 1,08)	491 (\pm 138)
850 mg tres veces por día durante 19 dosis ^e (9)	1,90 (\pm 0,62)	2,01 (\pm 1,22)	550 (\pm 160)
Ancianos^f, adultos no diabéticos sanos:			
850 mg dosis única (12)	2,45 (\pm 0,70)	2,71 (\pm 1,05)	412 (\pm 98)
Adultos con disfunción renal:			
850 mg dosis única			
Leve (CL_{cr} 61-90 ml/min) (5)	1,86 (\pm 0,52)	3,20 (\pm 0,45)	384 (\pm 122)
Moderada (CL_{cr} 31-60 ml/min) (4)	4,12 (\pm 1,83)	3,75 (\pm 0,50)	108 (\pm 57)
Grave (CL_{cr} 10-30 ml/min) (6)	3,93 (\pm 0,92)	4,01 (\pm 1,10)	130 (\pm 90)

^a Todas las dosis suministradas en ayunas excepto las primeras 18 dosis de los estudios de múltiples dosis.

^b Concentración plasmática máxima.

^c Tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima.

^d Resultados combinados (promedio de medias) de cinco estudios: media de edad 32 años (rango, 23-59 años).

^e Estudio cinético realizado después de la dosis 19, suministrada en ayunas.

^f Sujetos ancianos, media de edad 71 años (rango, 65-81 años).

^g CL_{cr} = Depuración de creatinina normalizada para una superficie corporal de 1,73 m².

Pacientes pediátricos

Por el momento no existen datos de estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron en forma significativa entre sujetos normales y pacientes con diabetes tipo 2 cuando fueron analizados en relación al sexo (hombres = 19; mujeres = 16). En forma similar, en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiantes de GLUCOPHAGE (clorhidrato de metformina en tabletas) fue comparable en hombres y mujeres.

Raza

No se realizaron estudios sobre parámetros farmacocinéticos de metformina en relación con la raza. En estudios clínicos controlados con GLUCOPHAGE en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucemiantes fue comparable en pacientes blancos (n = 249), negros (n = 51) e hispanicos (n = 24).

ESTUDIOS CLÍNICOS

GLUCOPHAGE

En un estudio clínico norteamericano multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a pacientes obesos con diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no era controlada en forma adecuada con el manejo dietético solamente (glucosa plasmática basal en ayunas [GPA] de 240 mg/dl, aproximadamente), el tratamiento con GLUCOPHAGE (hasta 2.550 mg/día) durante 29 semanas produjo reducciones medias netas significativas de la glucemia en ayunas, de la glucosa plasmática posprandial (GPP) y de la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) de 59 mg/dl, 83 mg/dl y 1,8%, respectivamente, en comparación con el grupo placebo (véase **Tabla 2**).

	GLUCOPHAGE (n = 141)	Placebo (n = 145)	Valor p
GPA (mg/dL)			
Inicial	241,5	237,7	NS**
Cambio en la VISITA FINAL	-53,0	6,3	0,001
Hemoglobina A_{1c} (%)			
Inicial	8,4	8,2	NS**
Cambio en la VISITA FINAL	-1,4	0,4	0,001
Peso corporal (lbs)			
Inicial	201,0	206,0	NS**
Cambio en la VISITA FINAL	-1,4	-2,4	NS**

*Todos los pacientes se encontraban en tratamiento dietético en el momento inicial.

**Sin significación estadística.

Se realizó un estudio doble ciego, de 29 semanas de duración, controlado con placebo, de GLUCOPHAGE y gliburida, solos y en combinación, en pacientes obesos con diabetes tipo 2 que no habían logrado un control adecuado de la glucemia mientras recibían dosis máximas de gliburida (GPA inicial de 250 mg/dl, aproximadamente) (véase **Tabla 3**). Los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento combinado comenzaron la terapia con GLUCOPHAGE 500 mg y gliburida 20 mg. Al final de cada semana de ensayo, si estos pacientes no hubieran alcanzado los valores de glucosa plasmática en ayunas deseados, se les aumentó la dosis de GLUCOPHAGE en 500 mg. Luego de la cuarta semana, estos ajustes de dosis se hicieron mensualmente, aunque no se permitió que ningún paciente excediera la dosis de 2500 mg. Los pacientes en el grupo GLUCOPHAGE solamente (metformin plus placebo) siguieron el mismo esquema de titulación. A la finalización del estudio, aproximadamente el 70% de los pacientes en el grupo de tratamiento combinado estaban tomando GLUCOPHAGE 2000 mg/gliburida 20 mg o GLUCOPHAGE 2500 mg/gliburida 20 mg. Los pacientes asignados en forma aleatorizada para continuar con gliburida experimentaron un empeoramiento del control de la glucemia, con incrementos promedio de GPA, GPP y HbA_{1c} de 14 mg/dl, 3 mg/dl y 0,2%, respectivamente. Por el contrario, los pacientes asignados en forma aleatorizada al tratamiento con GLUCOPHAGE (hasta 2.550 mg diarios) experimentaron una ligera mejoría, con reducciones medias de la GPA, la GPP y la HbA_{1c} de 1 mg/dl, 6 mg/dl y 0,4%, respectivamente. La combinación de GLUCOPHAGE y gliburida fue efectiva para reducir los niveles de GPA, GPP, HbA_{1c} en 63 mg/dl, 65 mg/dl y 1,7%, respectivamente. En comparación con los resultados obtenidos con el tratamiento con gliburida solamente, las diferencias netas con la terapia combinada fueron de -77 mg/dl, -68 mg/dl y -1,9%, respectivamente (véase **Tabla 3**).

	Comb. (n = 213)	Glib. (n = 209)	GLU. (n = 210)	Glib vs. Comb.	Valores p GLU vs Comb.	GLU vs. Glib.
Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)						
Inicial	250,5	247,5	253,9	NS**	NS**	NS**
Cambio en la VISITA FINAL	-63,5	13,7	-0,9	0,001	0,001	0,025
Hemoglobina A_{1c} (%)						
Inicial	8,8	8,5	8,9	NS**	NS**	0,007
Cambio en la VISITA FINAL	-1,7	0,2	-0,4	0,001	0,001	0,001
Peso corporal (lbs)						
Inicial	202,2	203,0	204,0	NS**	NS**	NS**
Change at FINAL VISIT	0,9	-0,7	-8,4	0,011	0,001	0,001

* Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con gliburida, 20 mg/día, en el momento inicial.

**Sin significación estadística.

La magnitud de la declinación de la concentración plasmática de glucosa en ayunas después de la institución del tratamiento con GLUCOPHAGE (clorhidrato de metformina en tabletas) fue proporcional al nivel de hiperglucemia en ayunas. Los pacientes con diabetes tipo 2 y concentraciones más elevadas de glucosa en ayunas experimentaron una mayor declinación de la glucosa plasmática y de la hemoglobina glucosilada.

En estudios clínicos, GLUCOPHAGE, solo o en combinación con una sulfonilurea, redujo los niveles medios de triglicéridos séricos, colesterol total y LDL colesterol en ayunas y no produjo efectos adversos sobre otros niveles de lípidos (véase **Tabla 4**).

	GLUCOPHAGE vs. Placebo		Tratamiento combinado con GLUCOPHAGE/Gliburida vs. Monoterapia		
	GLUCOPHAGE (n = 141)	Placebo (n = 145)	GLUCOPHAGE (n = 210)	GLUCOPHAGE/ Gliburida (n = 213)	Gliburida (n = 209)
Colesterol total (mg/dl)					
Inicial	211,0	212,3	213,1	215,6	219,6
Media % de cambio en la VISITA FINAL	-5%	1%	-2%	-4%	1%
Triglicéridos totales (mg/dl)					
Inicial	236,1	203,5	242,5	215,0	266,1
Media % de cambio en la VISITA FINAL	-16%	1%	-3%	-8%	4%
LDL colesterol (mg/dl)					
Inicial	135,4	138,5	134,3	136,0	137,5
Media % de cambio en la VISITA FINAL	-8%	1%	-4%	-6%	3%
HDL colesterol (mg/dl)					
Inicial	39,0	40,5	37,2	39,0	37,0
Media % de cambio en la VISITA FINAL	2%	-1%	5%	3%	1%

A diferencia de las sulfonilureas, el peso corporal de los individuos tratados con GLUCOPHAGE tendió a mantenerse estable, o incluso, disminuyó ligeramente (véanse **Tablas 2 y 3**).

Se realizó un estudio controlado con placebo, doble ciego, de 24 semanas de duración con GLUCOPHAGE más insulina versus insulina más placebo en pacientes con diabetes tipo 2 que no logran un control adecuado de la glucemia con insulina sola (véase **Tabla 5**). Los pacientes asignados en forma aleatorizada para recibir GLUCOPHAGE más insulina lograron una reducción de 2,10% en la HbA_{1c}, en comparación con una reducción de 1,56% de este parámetro lograda con la administración de insulina más placebo. En la visita final del estudio, la mejoría en el control de la glucemia fue de una reducción de 16% en la dosis de insulina, 93,0 U/día vs. 110,6 U/día, con GLUCOPHAGE más insulina vs. insulina más placebo, respectivamente (p = 0,04).

	GLUCOPHAGE/Insulina N = 26	Placebo/Insulina N = 28	Diferencias en el tratamiento Media ± EE
Hemoglobina A_{1c} (%)			
Inicial	8,95	9,32	
Cambio en la VISITA FINAL	- 2,10	- 1,56	- 0,54 ± 0,43*
Dosis de insulina (U/día)			
Inicial	93,12	94,64	
Cambio en la VISITA FINAL	- 0,15	15,93	- 16,08 ± 7,77*

* Estadísticamente significativo utilizando análisis de covarianza con el valor inicial como covariable (p = 0,04).

Sin significación estadística utilizando análisis de varianza (valores presentados en la tabla).

* Estadísticamente significativo para la insulina (p = 0,04).

Un segundo estudio doble ciego, controlado con placebo (n = 51), con 16 semanas de tratamiento aleatorizado, demostró que en pacientes con diabetes tipo 2 controlados con insulina durante 8 semanas, con una HbA_{1c} promedio de 7,46 ± 0,97%, la adición de GLUCOPHAGE mantuvo un control similar de la glucemia (HbA_{1c} 7,15 ± 0,61 versus 6,97 ± 0,62 para GLUCOPHAGE más insulina y placebo más insulina, respectivamente), con una disminución de 19% en la dosis de insulina con respecto a la utilizada inicialmente (reducción de 23,68 ± 30,22 versus un incremento de 0,43 ± 25,20 unidades para GLUCOPHAGE más insulina y placebo más insulina, p < 0,01). Además, este estudio demostró que la combinación de GLUCOPHAGE (clorhidrato de metformina en tabletas) más insulina produjo una disminución del peso corporal de 3,11 ± 4,30 libras, en comparación con un aumento de 1,30 ± 6,08 libras con la combinación de placebo más insulina, p = 0,01.

GLUCOPHAGE XR

Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, con GLUCOPHAGE XR, suministrado una vez por día con la comida vespertina, en pacientes con diabetes tipo 2 que no habían obtenido un control adecuado de la glucemia con dieta y ejercicio (HbA_{1c} 7,0-10,0%, GPA 126-270 mg/dl). Los pacientes incluidos en el estudio tenían una HbA_{1c} media inicial de 8,0% y una GPA media inicial de 176 mg/dl. Después de 12 semanas de tratamiento, la HbA_{1c} media había aumentado en 0,1% con respecto al valor inicial y la GPA media se redujo en 2 mg/dl en el grupo tratado con placebo, en comparación con una disminución de la HbA_{1c} media de 0,6% y de la GPA media de 23 mg/dl en los tratados con 1.000 mg de GLUCOPHAGE XR una vez por día. Con posterioridad, la dosis terapéutica se aumentó a 1.500 mg, una vez al día cuando la HbA_{1c} era mayor o igual a 7,0% pero menor de 8,0% (los pacientes con HbA_{1c} < 8,0% fueron excluidos del estudio). En la visita final (24 semanas), la HbA_{1c} media había aumentado 0,2% con respecto al valor inicial en el grupo placebo y se redujo un 0,6% en los tratados con GLUCOPHAGE XR (Clorhidrato de Metformina en tabletas de liberación prolongada).

Se realizó un estudio de dosis-respuesta, doble ciego, controlado con placebo, de 16 semanas de duración, con GLUCOPHAGE XR, suministrado una vez por día con la comida vespertina o dos veces por día con las comidas en pacientes con diabetes tipo 2 que no habían logrado un control adecuado de la glucemia con dieta y ejercicio (HbA_{1c} 7,0-11%, GPA 126-280 mg/dl). Los cambios en el control de la glucemia y en el peso corporal se presentan en la **Tabla 6**.

	GLUCOPHAGE XR					Placebo
	500 mg una vez al día	1.000 mg una vez al día	1.500 mg una vez al día	2.000 mg una vez al día	1.000 mg dos veces al día	
Hemoglobina A_{1c} (%)	(n=115)	(n=115)	(n=111)	(n=125)	(n=112)	(n=111)
Inicial	8,2	8,4	8,3	8,4	8,4	8,4
Cambio en la VISITA FINAL	-0,4	-0,6	-0,9	-0,8	-1,1	0,1
Valor p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
GPA (mg/dl)	(n=126)	(n=118)	(n=120)	(n=132)	(n=122)	(n=113)
Inicial	182,7	183,7	178,9	181,0	181,6	179,6
Cambio en la VISITA FINAL	-15,2	-19,3	-28,5	-29,9	-33,6	7,6
Valor p*	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Peso Corporal (lbs)	(n=125)	(n=119)	(n=117)	(n=131)	(n=119)	(n=113)
Inicial	192,9	191,8	188,3	195,4	192,5	194,3
Cambio en la VISITA FINAL	-1,3	-1,3	-0,7	-1,5	-2,2	-1,8
Valor p*	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-

* Todos los pacientes se encontraban en tratamiento dietético en el momento inicial.

* Todas las comparaciones versus placebo.

**Sin significación estadística.

En comparación con el placebo, se observó una mejoría en el control de la glucemia en todos los niveles de dosis de GLUCOPHAGE XR y el tratamiento no se asoció con ningún cambio significativo en el peso (véase **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN** para las recomendaciones de dosificación de GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR).

Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración con GLUCOPHAGE XR, suministrado una vez por día con la comida vespertina y GLUCOPHAGE, suministrado dos veces por día (en el desayuno y en la comida vespertina), en pacientes con diabetes tipo 2 que habían sido tratados con 500 mg de GLUCOPHAGE dos veces por día durante un mínimo de 8 semanas antes de su inclusión en el estudio. La dosis de GLUCOPHAGE no necesariamente había sido regulada para alcanzar un nivel específico de control de la glucemia antes del ingreso al estudio. Los criterios de inclusión fueron: HbA_{1c} ≤ 8,5% y GPA ≤ 200 mg/dl. Los cambios producidos en el control de la glucemia y en el peso corporal se presentan en la **Tabla 7**.

	GLUCOPHAGE		GLUCOPHAGE XR	
	500 mg dos veces por día (n=67)	1.000 mg una vez por día (n=72)	1.000 mg una vez por día (n=72)	1.500 mg una vez por día (n=66)
Hemoglobina A_{1c} (%)				
Inicial	7,06	6,99	7,02	
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	0,14 (-0,03, 0,31)	0,23 (0,10, 0,36)	0,04 (-0,08, 0,15)	
Cambio en la VISITA FINAL				
Inicial	0,14 ^a	0,27	0,13	
(IC 95%)	(-0,04, 0,31)	(0,11, 0,43)	(-0,02, 0,28)	
GPA (mg/dL)				
Inicial	127,2 (n=69)	131,0 (n=72)	131,4 (n=70)	
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	12,9 (6,5, 19,4)	9,5 (4,4, 14,6)	3,7 (-0,4, 7,8)	
Cambio en la VISITA FINAL				
Inicial	14,0	11,5	7,6	
(IC 95%)	(7,0, 21,0)	(4,4, 18,6)	(1,0, 14,2)	
Peso corporal (lbs)				
Inicial	210,3 (n=71)	202,8 (n=74)	192,7 (n=71)	
Cambio a las 12 semanas (IC 95%)	0,4 (-0,4, 1,5)	0,9 (0,0, 2,0)	0,7 (-0,4, 1,8)	
Cambio en la VISITA FINAL				
Inicial	0,9	1,1	0,9	
(IC 95%)	(-0,4, 2,2)	(-0,2, 2,4)	(-0,4, 2,0)	

*Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con 500 mg de GLUCOPHAGE, dos veces por día, en el momento inicial.

^an = 68.

Después de 12 semanas de tratamiento se produjo un aumento en la HbA_{1c} media en todos los grupos; en el de 1.000 mg de GLUCOPHAGE XR, el aumento de 0,23% con respecto al valor inicial fue estadísticamente significativo (véase **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Los cambios en los parámetros de los lípidos en el estudio de dosis-respuesta controlado con placebo, descrito con anterioridad, con GLUCOPHAGE XR se presentan en la **Tabla 8**.

	GLUCOPHAGE XR					Placebo
	500 mg una vez al día (n=120)	1.000 mg una vez al día (n=113)	1.500 mg una vez al día (n=110)	2.000 mg una vez al día (n=126)	1.000 mg dos veces al día (n=117)	
Colesterol total (mg/dl)						
Inicial	210,3 (n=120)	218,1 (n=113)	214,6 (n=110)	204,4 (n=126)	208,2 (n=117)	208,6 (n=110)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	1,0%	1,7%	0,7%	-1,6%	-2,6%	2,6%
Triglicéridos totales (mg/dl)						
Inicial	220,2 (n=120)	211,9 (n=113)	198,0 (n=110)	194,2 (n=126)	179,0 (n=117)	211,7 (n=110)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	14,5%	9,4%	15,1%	14,9%	9,4%	10,9%
LDL colesterol (mg/dl)						
Inicial	131,0 (n=119)	134,9 (n=113)	135,8 (n=109)	125,8 (n=126)	131,4 (n=117)	131,9 (n=110)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	-1,4%	-1,6%	-3,5%	-3,3%	-5,5%	3,2%
HDL colesterol (mg/dl)						
Inicial	40,8 (n=120)	41,6 (n=108)	40,6 (n=108)	40,2 (n=125)	42,4 (n=117)	39,4 (n=108)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	6,2%	8,6%	5,5%	6,1%	7,1%	5,8%

*Todos los pacientes se encontraban en tratamiento dietético en el momento inicial.

Los cambios en los parámetros de los lípidos en el estudio de GLUCOPHAGE (clorhidrato de metformina en tabletas) y GLUCOPHAGE XR (clorhidrato de metformina en tabletas de liberación prolongada) descrito con anterioridad se presentan en la **Tabla 9**.

	GLUCOPHAGE		GLUCOPHAGE XR	
	500 mg dos veces por día (n=68)	1.000 mg una vez por día (n=70)	1.000 mg una vez por día (n=70)	1.500 mg una vez por día (n=65)
Colesterol total (mg/dl)				
Inicial	199,0 (n=68)	201,9 (n=70)	201,9 (n=70)	201,6 (n=66)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	0,1%	1,3%	1,3%	0,1%
Triglicéridos totales (mg/dl)				
Inicial	178,0 (n=68)	169,2 (n=70)	169,2 (n=70)	206,8 (n=66)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	6,3%	25,3%	25,3%	33,4%
LDL colesterol (mg/dl)				
Inicial	122,1 (n=68)	126,2 (n=70)	126,2 (n=70)	115,7 (n=66)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	-1,3%	-3,3%	-3,3%	-3,7%
HDL colesterol (mg/dl)				
Inicial	41,9 (n=68)	41,7 (n=70)	41,7 (n=70)	44,6 (n=65)
Media % de cambio en la VISITA FINAL	4,8%	1,0%	1,0%	-2,1%

* Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con 500 mg de GLUCOPHAGE, dos veces por día, en el momento inicial.

Estudios clínicos pediátricos

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, realizado en pacientes pediátricos de 10 a 16 años con diabetes tipo 2 (GPA media, 182,2 mg/dl), el tratamiento con GLUCOPHAGE (hasta 2.000 mg diarios) durante un máximo de 16 semanas (duración media del tratamiento, 11 semanas) produjo una reducción neta media significativa de la GPA de 64,3 mg/dl, en comparación con el placebo (véase **Tabla 10**).

	GLUCOPHAGE		Placebo	Valor p
	(n=37)	(n=36)		
GPA (mg/dL)				
Inicial	162,4 (n=37)	192,3 (n=36)		
Cambio en la VISITA FINAL	-42,9	21,4		< 0,001
Peso corporal (lbs)				
Inicial	205,3 (n=39)	189,0 (n=38)		
Cambio en la VISITA FINAL	-3,3	-2,0		NS**

*Media de edad de los pacientes pediátricos, 13,8 años (rango, 10-16 años).

**Todos los pacientes se encontraban en tratamiento dietético en el momento inicial.

** Sin significación estadística.

INDICACIONES Y USO

GLUCOPHAGE (clorhidrato de metformina) y GLUCOPHAGE XR (clorhidrato de metformina en tabletas de liberación prolongada), como monoterapia, están indicados como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2. GLUCOPHAGE está indicado en pacientes mayores de 10 años y GLUCOPHAGE XR, en mayores de 17 años. GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR pueden ser utilizados simultáneamente con una sulfonilurea o con insulina para mejorar el control de la glucemia en adultos (mayores de 17 años).

CONTRAINDICACIONES

GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR están contraindicados en pacientes con:

1. Enfermedad o disfunción renal (por ej., la sugerida por niveles séricos de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl [hombres], $\geq 1,4$ mg/dl [mujeres]) con depuración de creatinina anormal) que también pueden ser secundarias a afecciones como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
2. Insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico.
3. Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metformina.
4. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con coma o sin él. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR deben ser interrumpidos transitoriamente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que incluyen la administración intravascular de materiales de contraste yodados, porque el uso de tales productos puede causar una alteración aguda de la función renal. (Véase también **PRECAUCIONES**).

ADVERTENCIAS

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica infrecuente pero grave que puede sobrevenir como consecuencia de la acumulación de metformina durante el tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR; cuando se produce es fatal en alrededor de 50% de los casos. También se puede observar acidosis láctica en asociación con diversas condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus y en cualquier estado de hipoperfusión tisular e hipoxemia. La acidosis láctica se caracteriza por niveles sanguíneos elevados de lactato (> 5 mmol/l), disminución del pH sanguíneo, alteraciones electrolíticas con aumento de la brecha aniónica y elevación de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina es implicada como causa de la acidosis láctica suelen detectarse niveles plasmáticos superiores a 5 μ g/ml.

La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (alrededor de 0,03 casos/1.000 pacientes-años, con 0,015 casos fatales/1.000 pacientes-años, aproximadamente). Los casos informados se produjeron principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo sobre una base de múltiples problemas médicos/quirúrgicos y con medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren manejo farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable con riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen mayor riesgo de acidosis láctica. Este aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por lo tanto, el riesgo de acidosis láctica se puede reducir considerablemente con el control regular de la función renal en pacientes que toman GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y mediante el empleo de la dosis mínima efectiva del medicamento. En particular, el tratamiento en ancianos debe ser acompañado de un control estricto de la función renal. No se debe iniciar el tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR en pacientes mayores de 80 años a menos que la determinación de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, ya que estos pacientes tienen mayor propensión a desarrollar acidosis láctica. Además, la administración de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR debe ser interrumpida de inmediato en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que la función hepática alterada puede limitar en forma significativa la capacidad para eliminar lactato, en general se deberá evitar el empleo de GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de enfermedad hepática. Se advertirá a los pacientes contra la ingestión excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, al recibir tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, debido a que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Además, GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR deben ser interrumpidos transitoriamente antes de realizar estudios radiológicos con contraste intravascular y de cualquier procedimiento quirúrgico (véase también **PRECAUCIONES**).

El comienzo de la acidosis láctica a menudo es sutil y sólo se acompaña de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y dolor abdominal vago. Cuando la acidosis es más severa se pueden asociar hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. El paciente y su médico deben conocer la posible importancia de tales síntomas y se deberá informar al primero que se comunique de inmediato con el médico ante la aparición de cualquiera de estas manifestaciones (véase también **PRECAUCIONES**). Se deberá suspender la administración de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR hasta que se defina la situación. Puede ser útil la determinación de los niveles séricos de electrolitos, cuerpos cetónicos, glucemia y, si fuera necesario, pH sanguíneo, lactato e, incluso, niveles de metformina. Cuando el paciente se ha estabilizado en cualquier nivel de dosis de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, los síntomas gastrointestinales, que son frecuentes durante la iniciación del tratamiento no suelen estar relacionados con el medicamento. El desarrollo ulterior de estas manifestaciones podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

Los niveles de lactato en ayunas en plasma venoso por encima del límite superior normal pero inferiores a 5 mmol/l en pacientes que toman GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR no necesariamente indican acidosis láctica inminente y podrían ser explicados por otros mecanismos, como diabetes mal controlada u obesidad, actividad física enérgica o problemas técnicos en la manipulación de la muestra. (Véase también **PRECAUCIONES**). Se deberá sospechar acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencias de cetoacidosis (cetouria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un ambiente hospitalario. En un paciente con acidosis láctica que está siendo tratado con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, el medicamento deberá ser suspendido de inmediato e iniciarse rápidamente el tratamiento general de sostén. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min con buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis inmediata para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Este esquema de manejo a menudo permite la rápida reversión de los síntomas y la recuperación. (Véanse también CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

PRECAUCIONES

Generales

Monitorización de la función renal — Es sabido que la metformina es excretada en forma sustancial por el riñón y el riesgo de acumulación y acidosis láctica aumenta con el grado de alteración de la función renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles séricos de creatinina superiores al límite superior normal para su edad no deben recibir GLUCOPHAGE (Clorhidrato de Metformina en tabletas) o GLUCOPHAGE XR (Clorhidrato de Metformina en tabletas de liberación prolongada). En pacientes de edad avanzada, la dosis de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR debe ser regulada cuidadosamente para establecer la dosis mínima efectiva para lograr un control adecuado de la glucemia, porque el envejecimiento se asocia con disminución de la función renal. En ancianos, en especial en los mayores de 80 años, la función renal debe ser controlada a intervalos regulares y, en general, no deben utilizarse dosis máximas de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR (véanse **ADVERTENCIAS y DOSIS Y ADMINISTRACION.**)

Antes de iniciar el tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y, al menos, una vez por año a partir de entonces, se debe evaluar la función renal y verificar su normalidad. En pacientes en quienes se anticipa el desarrollo de disfunción renal, las evaluaciones deben ser más frecuentes y el tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR se suspenderá ante cualquier evidencia de alteración.

Empleo concomitante de medicamentos que pueden afectar la función renal o el metabolismo de la metformina — Las medicaciones simultáneas que pueden afectar la función renal, causar un cambio hemodinámico significativo o interferir con el metabolismo de la metformina, como los medicamentos catiónicos que son eliminados por secreción tubular (véase **PRECAUCIONES: Interacciones medicamentosas**) deben ser utilizadas con precaución.

Estudios radiológicos con materiales de contraste intravascular yodados (por ejemplo, urográfico intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografías computadas [TC] con materiales de contraste intravasculares) — Los estudios intravasculares con medios de contraste yodados pueden causar alteración de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que reciben metformina (véase **CONTRAINDICACIONES**). Por lo tanto, cuando se planea uno de estos estudios, se deberá suspender transitoriamente la administración de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR desde el momento de realización del procedimiento o poco tiempo antes, hasta 48 horas después; el tratamiento sólo se reanuda cuando se haya comprobado que la función renal es normal.

Estados hipoxímicos — El colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Cuando tales eventos se producen en pacientes tratados con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, el medicamento deberá ser interrumpido de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos — El tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR deberá ser suspendido transitoriamente ante cualquier intervención quirúrgica (excepto procedimientos menores no asociados con limitación de alimentos y líquidos) y no se reiniciará hasta que el paciente haya reanudado su alimentación por vía oral y se haya comprobado la normalidad de la función renal.

Ingestión de alcohol — Es sabido que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se deberá advertir a los pacientes contra la ingesta excesiva de alcohol, tanto aguda como crónica, mientras reciben GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

Disfunción hepática — Debido a que la disfunción hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, en general se deberá evitar el uso de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR en pacientes con evidencias clínicas o de laboratorio de enfermedad hepática.

Niveles de vitamina B12 — En estudios clínicos controlados con metformina, de 29 semanas de duración, se observó una disminución de los niveles previamente normales de vitamina B12 hasta valores subnormales, sin manifestaciones clínicas, en alrededor de 7% de los pacientes. No obstante, esta reducción, posiblemente debida a interferencia con la absorción de la vitamina del complejo B12-factor intrínseco, muy rara vez se asocia con anemia y sería rápidamente reversible al suspender la administración de GLUCOPHAGE o con suplementos de vitamina B12. Se recomienda la medición anual de los parámetros hematológicos en pacientes que reciben GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y cualquier anomalía deberá ser investigada y manejada en la manera apropiada (véase **PRECAUCIONES: Pruebas de laboratorio**).

Ciertas personas (con ingestión o absorción inadecuadas de vitamina B₁₂ o calcio) estarían predispuestas a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. En estos casos podrían ser útiles las mediciones de rutina de los niveles séricos de la vitamina cada dos o tres años.

Cambio en el estado clínico de los pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada — Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (en especial síntomas vagos y mal definidos) debe ser evaluado rápidamente por la posibilidad de cetoadidosis o acidosis láctica. La evaluación deberá incluir electrólitos séricos y cuerpos cetónicos, glucemia y, si fuera necesario, niveles sanguíneos de pH, lactato, piruvato y metformina. Si se produjera cualquier forma de acidosis se deberá suspender de inmediato la administración de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR e iniciar las medidas correctivas necesarias (véase también **ADVERTENCIAS**).

Hipoglucemia — No se produce hipoglucemia en pacientes que reciben GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR solos en las circunstancias habituales de uso, pero podría ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando un ejercicio extenuante no es compensado por la suplementación calórica o durante el empleo simultáneo de otros agentes hipoglucemiantes (como sulfonilureas e insulina) o etanol.

Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. Puede ser difícil reconocer una hipoglucemia en el anciano y en personas que reciben agentes bloqueantes beta-adrenérgicos.

Pérdida de control de la glucemia — Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen anti-diabético es expuesto a estrés, como fiebre, trauma, infección o cirugía, puede producirse una pérdida temporal de control de la glucemia. En estos casos, puede ser necesario interrumpir la administración de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y administrar temporalmente insulina. La medicación podrá ser reiniciada una vez resuelto el episodio agudo.

La eficacia para disminuir la glucemia hasta un nivel determinado de los medicamentos anti-diabéticos orales se reduce con el tiempo en muchos pacientes. Este fenómeno, que puede ser debido a la progresión de la enfermedad subyacente o a disminución de la respuesta al medicamento, es conocido como fallo secundario, para diferenciarlo del fallo primario, en el cual el medicamento es inefectivo durante el tratamiento inicial. Si se produjera un fallo secundario durante la monoterapia con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR o con una sulfonilurea, el tratamiento combinado con ambos medicamentos puede producir una respuesta. Si se produjera un fallo secundario durante el tratamiento combinado con GLUCOPHAGE/sulfonilurea o con GLUCOPHAGE XR/sulfonilurea, podría ser necesario considerar otras opciones terapéuticas, incluyendo la administración de insulina.

Información para pacientes

Se deberá informar a los pacientes acerca de los riesgos y beneficios potenciales de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y de los modos alternativos de tratamiento. También se les deberá advertir sobre la importancia del cumplimiento de las instrucciones dietéticas, de un programa de ejercicio regular y de las determinaciones de glucemia, hemoglobina glucosilada, función renal y parámetros hematológicos.

Los riesgos de acidosis láctica asociada con el tratamiento con metformina, sus síntomas y las condiciones que predisponen a su desarrollo, como se informa en las secciones de **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**, deberán ser explicados a los pacientes. Se recomendará suspender de inmediato la administración de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y notificar de inmediato al profesional de la salud ante la presencia de hiperventilación, mialgias, malestar y somnolencia inusual inexplicables o de algún otro síntoma inespecífico. Cuando el paciente se encuentra estabilizado con cualquier dosis de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, es improbable que los síntomas gastrointestinales, frecuentes al iniciar el tratamiento con metformina, estén relacionados con el medicamento. El desarrollo ulterior de este tipo de manifestaciones podría deberse a acidosis láctica o a cualquier otra enfermedad seria.

Se recomendará evitar la ingestión excesiva de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras se recibe tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

GLUCOPHAGE (Clorhidrato de Metformina en tabletas) o GLUCOPHAGE XR (Clorhidrato de Metformina en tabletas de liberación prolongada) solos habitualmente no causan hipoglucemia, aunque ésta puede ocurrir cuando estos medicamentos se utilizan en combinación con sulfonilureas orales e insulina. Al iniciar el tratamiento combinado, los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y las condiciones que predisponen a su desarrollo deberán ser explicados a los pacientes y a los familiares responsables.

Se les debe informar a los pacientes que GLUCOPHAGE XR debe ser tragado entero y no debe ser molido o masticado, y que los ingredientes inactivos pueden ocasionalmente ser eliminados en las heces como una masa blanda que puede parecerse a la tableta original.

(Véase **Información para pacientes impresa más adelante**).

Estudios de laboratorio

La respuesta a todos los tratamientos anti-diabéticos debe ser controlada con mediciones periódicas de la glucemia en ayunas y de los niveles de hemoglobina glucosilada, con el objetivo de mantenerlos dentro del rango normal. Durante la regulación inicial de la dosis, la glucosa en ayunas puede ser utilizada para determinar la respuesta terapéutica. Con posterioridad, se deberán controlar la glucosa y la hemoglobina glucosilada. Las determinaciones de esta última son especialmente útiles para evaluar el control a largo plazo (véase también **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de los parámetros hematológicos (por ej., hemoglobina/hematócrito e índices eritrocitarios) y de la función renal (creatinina sérica), al menos una vez por año. Si bien la anemia megaloblástica ha sido observada en raras ocasiones durante el tratamiento con GLUCOPHAGE, cuando se sospecha esta afección se deberá descartar una deficiencia de vitamina B₁₂.

Interacciones medicamentosas (evaluación clínica de las interacciones medicamentosas realizadas con GLUCOPHAGE)

Gliburida — En un estudio de interacción con dosis únicas en pacientes con diabetes tipo 2, la administración simultánea de metformina y gliburida no produjo ningún cambio en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la metformina. Se observó una reducción muy variable en el AUC y la C_{max} de gliburida. Debido a la naturaleza de dosis únicas de este estudio y a la ausencia de correlación entre los niveles sanguíneos de gliburida y los efectos farmacodinámicos, la significación clínica de esta interacción es incierta (véase **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Tratamiento concomitante con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y sulfonilurea oral**).

Furosemida — Un estudio de interacción medicamentosas de una única dosis de metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos eran afectados por la administración simultánea. La furosemida aumentó la concentración plasmática y la C_{max} en 22% y el AUC en 15%, sin cambios significativos en su depuración renal. Al ser administrada con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando fue administrada sola y la vida media terminal se redujo un 32%, sin cambios significativos en su depuración renal. No se dispone de información acerca de la interacción entre ambos medicamentos (metformina y furosemida) cuando son coadministrados en forma crónica.

Nifedipina — Un estudio de interacción medicamentosas con una única dosis de metformina y nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la administración simultánea de nifedipina aumentó la C_{max} y el AUC en 20% y 9%, respectivamente y la cantidad excretada en la orina. El T_{max} y la vida media no fueron afectadas. La nifedipina favorecerá la absorción de metformina. Los efectos de esta última sobre nifedipina fueron mínimos.

Drogas catiónicas — Las drogas catiónicas (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, proclonidina, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima o vancomicina) que son eliminadas por secreción tubular renal, en teoría, tienen la capacidad potencial de interactuar con la metformina compitiendo por los sistemas comunes de transporte tubular. Tal interacción entre metformina y cimetidina oral fue observada en voluntarios sanos normales en estudios de interacción con dosis únicas y múltiples de ambos medicamentos, con un aumento de 60% en las concentraciones plasmáticas máximas y en sangre entera de metformina y un aumento de 40% en el AUC plasmático y en sangre entera del medicamento. No se observaron cambios en la vida media de eliminación en el estudio de dosis únicas. La metformina no afectó la farmacocinética de cimetidina. Aunque tales interacciones son teóricas (excepto en el caso de la cimetidina), se recomienda el control cuidadoso del paciente y el ajuste de la dosis de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y/o del otro medicamento en pacientes que reciben medicamentos catiónicos que son excretados a través del sistema secretorio tubular proximal del riñón.

Otras — Ciertos medicamentos tienden a producir hiperglucemia y pueden causar la pérdida del control de la glucemia. Entre éstos se incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes del canal del calcio e isoniazida. Cuando tales medicamentos son suministrados a un paciente que recibe GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR se deberá controlar atentamente la pérdida del control de la glucemia. Si los mismos son suspendidos en un paciente tratado con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, se deberá controlar atentamente el desarrollo de hipoglucemia.

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol y de metformina e ibuprofeno no fue afectada cuando los medicamentos fueron administrados simultáneamente en estudios de interacción con una sola dosis.

La unión de la metformina a las proteínas plasmáticas es mínima y, por lo tanto, es improbable que interactúe con los medicamentos que se unen intensamente a ellas, como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, a diferencia de lo observado con las sulfonilureas que se unen extensamente a las proteínas séricas.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración de la dosificación, 104 semanas) y ratones (duración de la dosificación, 91 semanas) en dosis de hasta 900 mg/kg/día y 1.500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis son, aproximadamente, cuatro veces superiores a la dosis diaria recomendada para el ser humano de 2.000 mg sobre la base de comparaciones de la superficie corporal. No se hallaron evidencias de carcinogenicidad con metformina en ratones de ambos sexos. Tampoco se observó un potencial tumorigénico con metformina en ratas machos. No obstante, se observó una mayor incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en hembras tratadas con 900 mg/kg/día.

No se obtuvieron evidencias de un potencial mutagénico de metformina sola en los siguientes estudios *in vitro*: pruebas de Ames (*S. typhimurium*), de la mutación genética (células de linfoma de ratón) o de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados de la prueba de micronúcleo de ratón *in vivo* también fueron negativos.

La fertilidad de las ratas machos o hembras no fue afectada por la metformina sola cuando fue administrada en dosis de hasta 600 mg/kg/día, aproximadamente tres veces más elevadas que la dosis máxima diaria recomendada para el ser humano, basada en comparaciones de la superficie corporal.

Embarazo

Efectos teratogénicos: categoría B para el embarazo

Información reciente sugiere en forma fehaciente que los niveles anormales de glucemia durante la gestación se asocian con una mayor incidencia de anomalías congénitas. La mayoría de los expertos recomienda utilizar insulina durante la gestación para mantener niveles sanguíneos de glucosa lo más cercano a la normalidad posible. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en el ser humano, GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR no deben ser utilizados durante la gestación, a menos que sea claramente necesario.

No se han realizado estudios suficientes y bien controlados con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR en mujeres embarazadas. La metformina no fue teratogénica en ratas y conejos con dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de dos a seis veces la dosis diaria máxima recomendada para el ser humano de 2.000 mg, sobre la base de comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial para la metformina.

Madres que amamantan

Estudios en ratas demostraron que la metformina es excretada en la leche, alcanzando niveles comparables a los plasmáticos. No se realizaron estudios similares en madres que amamantan. Debido al riesgo potencial de hipoglucemia en los lactantes amamantados, se deberá decidir la interrupción del amamantamiento o de la administración del medicamento, teniendo en cuenta su importancia para la madre. Si se suspendiera el empleo de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y si la dieta sola no fuera suficiente para controlar la glucemia, deberá considerarse el empleo de insulina.

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y eficacia de GLUCOPHAGE para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes pediátricos de 10 a 16 años (no se han realizado investigaciones en pacientes menores de 10 años). El empleo de GLUCOPHAGE en este grupo etario está sustentado por evidencias de estudios adecuados y bien controlados de GLUCOPHAGE en adultos, con datos adicionales de un estudio clínico controlado en pacientes pediátricos de 10 a 16 años con diabetes tipo 2, demostrándose una respuesta de control de la glucemia similar a la observada en adultos. (Véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Estudios clínicos pediátricos). En este estudio los efectos adversos fueron similares a los observados en adultos. (Véase Reacciones Adversas: pacientes pediátricos). Se recomienda una dosis máxima de 2.000 mg. (Véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN: Esquema de dosificación recomendado: Pediatría.)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de GLUCOPHAGE XR en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

Los estudios clínicos controlados de GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR no incluyeron un número suficiente de pacientes ancianos como para determinar si su respuesta es diferente a la de los pacientes más jóvenes, aunque otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y más jóvenes. Es sabido que la metformina es excretada esencialmente por la vía renal y debido a que el riesgo de reacciones adversas graves es mayor en pacientes con disfunción renal, GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR sólo deben ser utilizados en pacientes con función renal normal (véase CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética). Debido a que el envejecimiento se asocia con reducción de la función renal, GLUCOPHAGE (Clorhidrato de Metformina en tabletas) o GLUCOPHAGE XR (Clorhidrato de Metformina en tabletas de liberación prolongada) deben ser utilizados con precaución a medida que aumenta la edad. La selección de la dosis deberá realizarse con cautela y basada en el control cuidadoso y regular de la función renal. En general, no se deben utilizar dosis máximas de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR en ancianos (véase también ADVERTENCIAS Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

REACCIONES ADVERSAS

En un estudio clínico doble ciego, realizado en EE.UU., con GLUCOPHAGE en pacientes con diabetes tipo 2, un total de 141 sujetos recibieron el medicamento (en dosis de hasta 2.550 mg diarios) y 145 pacientes recibieron placebo. Las reacciones adversas informadas en más de 5% de los pacientes tratados con GLUCOPHAGE y que fueron más frecuentes en éstos que en los que recibieron placebo se presentan en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Reacciones Adversas Más Frecuentes (> 5.0%) en un Estudio Clínico Controlado con Placebo Sobre Monoterapia con GLUCOPHAGE*		
	Monoterapia con GLUCOPHAGE n = 141	Placebo n = 145
Reacción adversa	% de pacientes	
Diarrea	53,2	11,7
Náuseas/vómitos	25,5	8,3
Flatulencia	12,1	5,5
Astenia	9,2	5,5
Indigestión	7,1	4,1
Molestias abdominales	6,4	4,8
Cefaleas	5,7	4,8

*Reacciones que fueron más comunes en pacientes tratados con GLUCOPHAGE que en los que recibieron placebo.

La diarrea provocó la interrupción del medicamento en estudio en 6% de los pacientes tratados con GLUCOPHAGE. Además, las siguientes reacciones adversas fueron informadas en $\geq 1,0$ - $\leq 5,0$ % de los pacientes tratados con GLUCOPHAGE y fueron más frecuentes que en los tratados con placebo: deposiciones anormales, hipoglucemia, mialgias, mareos, disnea, alteraciones ungueales, erupción, aumento de la sudoración, alteraciones del gusto, molestias torácicas, escalofríos, síndrome semejante a la influenza, rubor, palpitations.

En estudios clínicos realizados en todo el mundo, más de 900 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados con GLUCOPHAGE XR en estudios controlados con placebo y con compuestos activos. En los primeros, 781 pacientes recibieron GLUCOPHAGE XR y 195 placebo. Las reacciones adversas informadas en más de 5% de los pacientes tratados con GLUCOPHAGE XR y que fueron más frecuentes que en los que recibieron placebo se presentan en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Reacciones adversas más comunes (> 5.0%) en estudios controlados con placebo sobre GLUCOPHAGE XR*		
	GLUCOPHAGE XR n=781	Placebo n=195
Reaccion adversa	% de pacientes	
Diarrea	9,6	2,6
Náuseas/vómitos	6,5	1,5

*Reacciones que fueron más comunes en pacientes tratados con GLUCOPHAGE XR que en los que recibieron placebo.

La diarrea obligó a suspender la medicación en estudio en 0,6% de los pacientes tratados con GLUCOPHAGE XR. Además, las siguientes reacciones adversas fueron informadas en $\geq 1,0$ % - $\leq 5,0$ % de los pacientes tratados con GLUCOPHAGE XR y fueron más frecuentes que en los tratados con placebo: dolor abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, dispepsia/pirosis, flatulencia, mareos, cefaleas, infección respiratoria alta, alteraciones del gusto.

Pacientes pediátricos

En estudios clínicos con GLUCOPHAGE en pacientes pediátricos con diabetes tipo 2, el perfil de reacciones adversas fue similar al observado en adultos.

SOBREDOSIS

No se observó hipoglucemia incluso con la ingestión de 85 gramos de GLUCOPHAGE, aunque en estas circunstancias se produjo acidosis láctica (véase ADVERTENCIAS). La metformina es dializable, con una depuración de hasta 170 ml/min con buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodíalisis puede ser útil para eliminar la droga acumulada en pacientes en quienes se sospecha sobredosis de metformina.

DOSIS Y ADMINISTRACION

No existe un régimen de dosis fijas para el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR o con cualquier otro agente farmacológico. La dosis del medicamento deberá ser individualizada sobre la base de la eficacia y la tolerancia, sin exceder la dosis diaria máxima recomendada. Para GLUCOPHAGE, ésta es de 2.550 mg en adultos y 2.000 mg en pacientes pediátricos (10-16 años de edad); la dosis diaria máxima recomendada de GLUCOPHAGE XR en adultos es de 2.000 mg.

GLUCOPHAGE debe ser suministrado en dosis fraccionadas con las comidas, mientras que GLUCOPHAGE XR en general puede ser administrado en una sola toma diaria con la comida vespertina. El tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR debe iniciarse en una dosis baja, aumentándola gradualmente, tanto para reducir los efectos secundarios gastrointestinales como para permitir la identificación de la dosis mínima requerida para el control adecuado de la glucemia del paciente.

Durante la iniciación del tratamiento y la regulación de la dosis (véase Esquema de dosificación recomendado) es necesario utilizar el nivel de glucosa plasmática en ayunas para determinar la respuesta terapéutica a GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR e identificar la dosis mínima efectiva para cada paciente. Con posterioridad, la hemoglobina glucosilada deberá ser medida cada 3 meses, aproximadamente. El objetivo terapéutico debe ser la disminución de los niveles de glucosa plasmática en ayunas y de hemoglobina glucosilada hasta valores normales o cercanos a la normalidad utilizando la menor dosis efectiva de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, ya sea cuando el medicamento es utilizado como monoterapia o en combinación con sulfonilurea o insulina.

El control de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada también permitirá la detección de fallos primarios, es decir, una disminución inadecuada de la glucemia en la dosis diaria máxima recomendada y secundarios, es decir, la pérdida de una respuesta hipoglucemiante adecuada después de un período inicial de eficacia.

La administración de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR por breves períodos puede ser suficiente durante lapsos de pérdida transitoria de control de la glucemia en pacientes habitualmente bien controlados con dieta sola.

Las tabletas de GLUCOPHAGE XR deben ser tragadas enteras y nunca molidas o masticadas. Ocasionalmente, los ingredientes inactivos de GLUCOPHAGE XR pueden ser eliminados en las heces como una masa blanda, hidratada (Ver la Información para Pacientes impresa más abajo).

Esquema de dosificación recomendado

Adultos — En general no se observan respuestas clínicamente significativas con dosis inferiores a 1.500 mg diarios. No obstante, se recomienda una dosis inicial más baja, aumentándola gradualmente, para reducir al mínimo los síntomas gastrointestinales.

La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE (Clorhidrato de Metformina en tabletas) es de 500 mg, dos veces por día a 850 mg, una vez por día, con las comidas. Las dosis se aumentarán en incrementos de 500 mg semanales a 850 mg cada dos semanas, hasta un total de 2.000 mg diarios, suministrados en tomas fraccionadas. La dosis también puede ser ajustada desde 500 mg dos veces por día a 850 mg dos veces por día después de 2 semanas. Para los pacientes que requieren control adicional de la glucemia, GLUCOPHAGE puede ser suministrado en una dosis máxima de 2.550 mg por día. Las dosis mayores de 2.000 mg pueden ser mejor toleradas cuando se fraccionan en tres tomas diarias con las comidas.

La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE XR (Clorhidrato de Metformina en tabletas de liberación prolongada) es de 500 mg una vez por día con la comida vespertina. Las dosis deberán aumentarse en incrementos de 500 mg semanales hasta un máximo de 2.000 mg diarios, con la comida vespertina. Si no se obtiene un control adecuado de la glucemia con 2.000 mg de GLUCOPHAGE XR una vez por día se puede considerar una prueba con 1.000 mg de GLUCOPHAGE XR dos veces por día. Si se requieren dosis mayores de metformina, GLUCOPHAGE debe ser utilizado en una dosis diaria total de 2.550 mg como máximo, suministrado en tomas fraccionadas, como se describió con anterioridad (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Estudios Clínicos).

En un estudio aleatorizado, en los pacientes tratados actualmente con GLUCOPHAGE se realizó un cambio por GLUCOPHAGE XR. Los resultados de esta prueba sugieren que el cambio es seguro, utilizando la misma dosis diaria total de 2.000 mg como máximo, una vez por día. Después de un cambio de GLUCOPHAGE por GLUCOPHAGE XR, se deberá controlar atentamente la glucemia y realizar los ajustes de dosis necesarios (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA, Estudios clínicos).

Pediatría — La dosis inicial habitual de GLUCOPHAGE es de 500 mg, dos veces por día, suministrada con las comidas. Las dosis deberán aumentarse en incrementos de 500 mg semanales hasta un máximo de 2.000 mg diarios, suministrados en dosis fraccionadas. No se ha establecido la seguridad y eficacia de GLUCOPHAGE XR en pacientes pediátricos.

Transferencia de otros tratamientos antidiabéticos

Al transferir los pacientes que reciben agentes hipoglucemiantes orales diferentes a la clorpropamida al régimen con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR en general no es necesario un período de transición. Al transferir a los pacientes tratados con clorpropamida es necesario actuar con precaución durante las dos primeras semanas debido a la prolongada retención de este medicamento en el organismo, lo que podría causar una superposición de los efectos e hipoglucemia.

Tratamiento simultáneo con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y sulfonilureas orales en pacientes adultos

Si los pacientes no han respondido a la monoterapia con dosis máximas de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR durante 4 semanas, se deberá considerar la adición gradual de una sulfonilurea oral mientras se continúa administrando GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR en las dosis máximas, aun cuando se haya producido un fallo primario o secundario con la sulfonilurea. Actualmente sólo se dispone de información clínica y farmacocinética sobre la interacción entre metformina y gliburida (glibenclámda). Con el tratamiento simultáneo con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y sulfonilurea es posible obtener el control deseado de la glucemia ajustando la dosis de cada medicamento. En un ensayo clínico de pacientes con diabetes tipo 2 y fracaso terapéutico previo con gliburida, los pacientes inicialmente tratados con GLUCOPHAGE 500 mg y gliburida 20 mg fueron titulados a 1000/20 mg, 1500/20 mg o 2500/20 mg de GLUCOPHAGE y gliburida respectivamente para alcanzar el objetivo de control glucémico medido como glucosa plasmática en ayunas, HbA_{1c} y respuesta de la glucosa plasmática (véase FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Estudios Clínicos).

No obstante, se deberá intentar la identificación de la dosis mínima efectiva de cada uno de ellos para cumplir este objetivo. Con el uso simultáneo de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia asociado con esta última continúa siendo más elevado. Se deberán adoptar las precauciones necesarias. (Véase el prospecto del envase de la sulfonilurea respectiva.)

Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente al tratamiento combinado con dosis máximas de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y una sulfonilurea oral durante uno a tres meses, se deberán considerar otras opciones terapéuticas, cambiando por insulina con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR o sin ellos.

Tratamiento simultáneo con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR e insulina en pacientes adultos

La dosis actual de insulina deberá continuarse al iniciar el tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR. Su dosis inicial será de 500 mg, una vez al día, en los que reciben insulino terapia. Para los pacientes que no responden adecuadamente, la dosis de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR deberá incrementarse en 500 mg después de 1 semana aproximadamente, continuando con incrementos semanales de 500 mg a partir de entonces hasta lograr un control adecuado de la glucemia. La dosis diaria máxima es de 2.500 mg para GLUCOPHAGE y de 2.000 mg para GLUCOPHAGE XR. Se recomienda reducir la dosis de insulina en 10% a 25% cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas disminuyen a menos de 120 mg/dl en pacientes que reciben simultáneamente insulina y GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR. Los ajustes ulteriores deberán individualizarse sobre la base de la respuesta hipoglucemiante.

Poblaciones específicas de pacientes

No se recomienda el empleo de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR durante el embarazo. No se recomienda GLUCOPHAGE en pacientes menores de 10 años de edad. GLUCOPHAGE XR no es recomendado para pacientes pediátricos (menores de 17 años de edad).

Las dosis iniciales y de mantenimiento de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR deben ser conservadoras en pacientes de edad avanzada, debido al riesgo de disminución de la función renal en esta población. Cualquier ajuste de la dosificación se deberá basar en la evaluación cuidadosa de la función renal. En general, en pacientes ancianos, debilitados y desnutridos no se deberán utilizar dosis máximas de GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR.

Es necesario controlar la función renal para prevenir la acidosis láctica, particularmente en ancianos. (véase **ADVERTENCIAS**).

PRESENTACIÓN

GLUCOPHAGE® (clorhidrato de metformina en tabletas)

500 mg	Frascos de 100	NDC 0087-6060-05
500 mg	Frascos de 500	NDC 0087-6060-10
850 mg	Frascos de 100	NDC 0087-6070-05
1.000 mg	Frascos de 100	NDC 0087-6071-11

Las tabletas de 500 mg de GLUCOPHAGE son redondeadas, de color blanco o blanquecino, recubiertas, con la inscripción "BMS 6060" impresa en la periferia de uno de los lados y "500" en la cara opuesta.

Las tabletas de 850 mg de GLUCOPHAGE son redondeadas, de color blanco o blanquecino, recubiertas, con la inscripción "BMS 6070" impresa en la periferia de uno de los lados y "850" en la cara opuesta.

Las tabletas de 1.000 mg de GLUCOPHAGE son blancas, ovaladas, biconvexas, recubiertas, con la inscripción "BMS 6071" impresa en uno de los lados y "1000" en el lado opuesto, con una ranura en ambas caras.

GLUCOPHAGE® XR (clorhidrato de metformina en tabletas de liberación prolongada)

500 mg	Frascos de 100	NDC 0087-6063-13
500 mg	Frascos de 500	NDC 0087-6063-14

Las tabletas de 500 mg de GLUCOPHAGE® XR son de color blanco o blanquecino, con forma de cápsulas, biconvexas, con la inscripción "BMS 6063" impresa en uno de los lados y "500" en el lado opuesto.

Conservación

Conservar a 20°-25°C (68°-77°F); se permiten variaciones de 15° a 30°C (59°-86°F). [Véase Temperatura Ambiente Controlada de la USP.]

Almacenar en envases protegidos de la luz.

Venta bajo receta solamente

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

GLUCOPHAGE®

(clorhidrato de metformina en tabletas)

y

GLUCOPHAGE® XR

(clorhidrato de metformina en tabletas de liberación prolongada)

Lea cuidadosamente esta información antes de comenzar a tomar esta medicina y cada vez que repita la receta. Cabe la posibilidad de que haya nueva información. Esta información no reemplaza la consulta con el médico. Consulte al médico o al farmacéutico si no entiende algo de esta información o si desea conocer más acerca de esta medicina.

¿Qué son GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR? GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR se usan para tratar la diabetes de tipo 2. También se la conoce como diabetes mellitus no insulino-dependiente. El organismo de las personas que tienen diabetes de tipo 2 no puede fabricar insulina en cantidad suficiente o no puede responder en forma normal a la insulina que el mismo fabrica. Cuando esto ocurre, el azúcar (la glucosa) de la sangre, se eleva. Esto puede llevar a tener problemas médicos graves que incluyen daño al riñón, amputaciones y ceguera. La diabetes se asocia también estrechamente con las enfermedades del corazón. El objetivo principal del tratamiento de la diabetes es hacer que baje la glucemia (el azúcar en la sangre) hasta alcanzar el nivel normal.

Es posible hacer descender la glucemia elevada mediante dieta y ejercicio, utilizando varias medicinas que se administran por boca o mediante inyecciones de insulina. Antes de recibir GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR, intente controlar su diabetes haciendo ejercicio y bajando de peso. Mientras toma su medicina para la diabetes, continúe ejercitándose y siga la dieta que le aconsejaron para esta enfermedad. Más allá de cual sea el plan que usted sigue para controlar la diabetes, los estudios han demostrado que si se mantiene un buen control sobre la glucemia, es posible prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones de la enfermedad, como la ceguera.

GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR tienen el mismo principio activo. Sin embargo, GLUCOPHAGE XR actúa durante más tiempo dentro del organismo. Ambas medicinas ayudan a controlar la glucemia de varias maneras. Ayudan al organismo a responder mejor a la insulina que el mismo fabrica naturalmente, disminuyen la cantidad de azúcar que fabrica el hígado y reducen la cantidad de azúcar absorbida por el intestino. GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR no hacen que su cuerpo fabrique mayor cantidad de insulina. Por esto, cuando se administran solos, raramente provocan hipoglucemia (caída del azúcar en la sangre) y habitualmente no causan aumento de peso. No obstante, cuando se administran junto con sulfonilureas o insulina, es más probable la ocurrencia de hipoglucemia y también de aumento del peso corporal.

ADVERTENCIA: Un pequeño número de personas que han recibido GLUCOPHAGE desarrollaron una afección seria llamada acidosis láctica. La acidosis láctica es provocada por el aumento de ácido láctico en la sangre. Esto ocurre con mayor frecuencia en personas con problemas de riñón. La mayoría de las personas con problemas de riñón no deben recibir GLUCOPHAGE ni GLUCOPHAGE XR. (Véase "¿Cuáles son los efectos colaterales de GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR?")

¿Quiénes no deben recibir GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR? Algunas afecciones aumentan la probabilidad de tener acidosis láctica o de provocar otros problemas si usted está tomando alguna de estas medicinas. La mayoría de las afecciones cuya lista aparece a continuación pueden aumentar la probabilidad de tener acidosis láctica.

No tome GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR si usted:

• tiene problemas en los riñones; • tiene problemas en el hígado; • tiene insuficiencia cardíaca tratada con medicinas como Lanoxin® (digoxina) o Lasix® (furosemida); • bebe mucho alcohol. Esto quiere decir beber en exceso durante períodos cortos o bien beber en forma continuada; • tiene

deshidratación severa (si ha perdido agua de su organismo); • va a someterse a un examen radiológico con inyección de colorante (agente de contraste); • va a ser intervenido quirúrgicamente; • ha contraído alguna afección seria como un ataque al corazón, una infección grave o un ataque al cerebro; and • tiene 80 o más años de edad y NO se le han realizado pruebas de funcionamiento renal

Comuníquese a su médico si está embarazada o si planea estarlo. GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR podrían no ser adecuados para usted. Hable con su médico acerca de otros tratamientos posibles para usted. También deberá consultar con el médico acerca de sus alternativas de tratamiento si está amamantando a un niño.

¿Se puede usar GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR en niños? GLUCOPHAGE ha demostrado que baja eficazmente los niveles de azúcar de la sangre en niños (de edades de 10 a 16 años) con diabetes de tipo 2. GLUCOPHAGE no ha sido estudiado en niños menores de 10 años de edad. No se ha estudiado GLUCOPHAGE en combinación con otros medicamentos para controlar la glucosa o con insulina en niños. Si tiene cualquier pregunta acerca del uso de GLUCOPHAGE en niños, hable con su médico o con su proveedor de servicios de salud. GLUCOPHAGE XR no ha sido estudiado en niños.

¿De qué modo debo tomar GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR? Su médico le informará la dosis de medicina que debe tomar y cuándo debe hacerlo. Es probable que comience con una dosis baja de la medicina. Su médico podrá ir elevándola luego lentamente hasta lograr el mejor control de su glucemia. GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR deben tomarse junto con las comidas.

Es posible que su médico le indique tomar otras medicinas junto con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR para controlar la glucemia. Estas medicinas podrán incluir inyecciones de insulina. Recibir GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR junto con insulina puede ayudarle a controlar mejor la glucemia y a reducir la dosis de insulina requerida.

Continúe con su programa de ejercitación y con la dieta y controle la glucemia con regularidad mientras está tomando GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR. Su médico controlará su diabetes y le pedirá ocasionalmente exámenes de sangre para asegurarse de que sus riñones y su hígado estén funcionando normalmente. No se ha comprobado que GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR causen daño al hígado o a los riñones.

Comuníquese con el médico: • si padece alguna enfermedad que le provoca vómitos intensos, diarrea o fiebre o si usted bebe una cantidad de líquidos mucho menor que la normal. Estos estados pueden provocar deshidratación grave (la pérdida de agua de su organismo). Es posible que necesite interrumpir el tratamiento con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR durante un período corto. • si va a ser intervenido quirúrgicamente o si va a hacerse algún estudio radiográfico que incluya la inyección de algún colorante (agente de contraste). Es posible que deba dejar de tomar GLUCOPHAGE (clorhidrato de metformina en tabletas) o GLUCOPHAGE XR (clorhidrato de metformina en tabletas de liberación prolongada) durante un período corto. • si comienza a tomar otras medicinas o cambia el modo de tomar alguna medicina. GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR pueden alterar la eficacia de otras medicinas en el organismo; a su vez, otras medicinas pueden alterar la eficacia de GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR. Algunas medicinas pueden provocar una elevación de la glucemia.

GLUCOPHAGE XR debe ser tragado entero y nunca molido o masticado. Ocasionalmente, los ingredientes inactivos de GLUCOPHAGE XR pueden ser eliminados en sus excrementos como una masa blanda que puede parecerse a la tableta original; esto no es perjudicial y no afectará la forma en que GLUCOPHAGE XR trabaja para controlar su diabetes.

¿Qué debo evitar mientras tomo GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR? No beba demasiadas bebidas alcohólicas mientras esté tomando GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR. Esto significa que no debe beber en exceso durante períodos cortos y que tampoco debe beber mucho en forma regular. El alcohol aumenta la probabilidad de contraer acidosis láctica.

¿Cuáles son los efectos colaterales de GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR? Acidosis láctica. Raramente, GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR pueden causar un grave efecto colateral llamado acidosis láctica. La misma es causada por la elevación del ácido láctico en la sangre. Dicha elevación puede provocar daño severo. La acidosis láctica causada por GLUCOPHAGE (clorhidrato de metformina en tabletas) y GLUCOPHAGE XR (clorhidrato de metformina en tabletas de liberación prolongada) es rara y se ha observado mayormente en personas cuyos riñones no funcionaban normalmente. Se informó sobre la ocurrencia de acidosis láctica en aproximadamente 1 de cada 33.000 pacientes tratados con GLUCOPHAGE, durante el transcurso de un año. Si bien es rara, la acidosis láctica puede llegar a ser fatal hasta en la mitad de las personas afectadas.

También es importante que su hígado funcione normalmente mientras esté recibiendo GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR. El hígado ayuda a eliminar el ácido láctico de la sangre.

Asegúrese de comunicar al médico si tiene problemas en el hígado o los riñones, antes de comenzar a tomar GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR. También deberá dejar de tomar GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y llamar al médico inmediatamente si tiene signos de acidosis láctica. La acidosis láctica constituye una emergencia médica que debe recibir tratamiento en el hospital.

Los signos de acidosis láctica son: • sensación de gran debilidad, cansancio o malestar; • dolor muscular inusual; • dificultad para respirar; • malestar estomacal inusual o inesperado; • sensación de frío; • sensación de estar mareado o aturldido; • aparición súbita de latidos cardíacos lentos o irregulares

Si su estado clínico se modifica de improvviso, deje de tomar GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR y llame al médico inmediatamente. Esto podría ser un signo de acidosis láctica o de algún otro efecto colateral grave.

Otros efectos colaterales. Los efectos colaterales comunes de GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR son: diarrea, náuseas y malestar al estómago. Estos efectos colaterales generalmente desaparecen después de tomar la medicina durante un tiempo. Tomar la medicina junto con las comidas ayuda a reducir estos efectos. Consulte con el médico si estos efectos colaterales le resultan muy molestos, si duran más de unas pocas semanas, si vuelven a presentarse luego de haber desaparecido o si aparecen tardamente durante el transcurso del tratamiento. Es posible que usted necesite una dosis menor o aún la interrupción del tratamiento durante un período corto o en forma permanente.

Aproximadamente 3 de cada 100 personas tratadas con GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR perciben un gusto metálico desagradable cuando comienzan a tomar esta medicina. Esto dura poco tiempo.

GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR raramente causan hipoglucemia (niveles bajos de azúcar en sangre) por sí mismos. Sin embargo, la hipoglucemia puede producirse si usted no come lo suficiente, si toma alcohol o si toma otras medicinas que hacen bajar la glucemia.

Advertencia general acerca de la prescripción de medicamentos

Si tiene dudas o problemas, consulte al médico o a otro proveedor de atención a la salud. Podrá pedir al médico o al farmacéutico la información sobre GLUCOPHAGE y GLUCOPHAGE XR destinada a dichos profesionales. A veces, las medicinas se prescriben para tratar afecciones distintas de las que aparecen en el folleto destinado a los pacientes. No use GLUCOPHAGE o GLUCOPHAGE XR para tratar ninguna otra afección que no sea aquella para la que le han sido prescritos. No comparta su medicina con otras personas.

GLUCOPHAGE® es una marca comercial registrada de LIPHA s.a. La licencia pertenece a Bristol-Myers Squibb Company.



Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 U.S.A.

6060DIM-12
125494A3

Revisado junio de 2001
F5-B057-08-01

Rx only

PATIENT INFORMATION

GLUCOPHAGE® (metformin hydrochloride tablets)

and

GLUCOPHAGE® XR (metformin hydrochloride extended-release tablets)

Read this information carefully before you start taking this medicine and each time you refill your prescription. There may be new information. This information does not take the place of your doctor's advice. Ask your doctor or pharmacist if you do not understand some of this information or if you want to know more about this medicine.

What are GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR?

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR are used to treat type 2 diabetes. This is also known as non-insulin-dependent diabetes mellitus. People with type 2 diabetes are not able to make enough insulin or respond normally to the insulin their bodies make. When this happens, sugar (glucose) builds up in the blood. This can lead to serious medical problems including kidney damage, amputations, and blindness. Diabetes is also closely linked to heart disease. The main goal of treating diabetes is to lower your blood sugar to a normal level.

High blood sugar can be lowered by diet and exercise, by a number of medicines taken by mouth, and by insulin shots. Before you take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR, try to control your diabetes by exercise and weight loss. While you take your diabetes medicine, continue to exercise and follow the diet advised for your diabetes. No matter what your recommended diabetes management plan is, studies have shown that maintaining good blood sugar control can prevent or delay complications of diabetes, such as blindness.

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR have the same active ingredient. However, GLUCOPHAGE XR works longer in your body. Both of these medicines help control your blood sugar in a number of ways. These include helping your body respond better to the insulin it makes naturally, decreasing the amount of sugar your liver makes, and decreasing the amount of sugar your intestines absorb. GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR do not cause your body to make more insulin. Because of this, when taken alone, they rarely cause hypoglycemia (low blood sugar), and usually do not cause weight gain. However, when they are taken with a sulfonylurea or with insulin, hypoglycemia is more likely to occur, as is weight gain.

WARNING: A small number of people who have taken GLUCOPHAGE have developed a serious condition called lactic acidosis. Lactic acidosis is caused by a buildup of lactic acid in the blood. This happens more often in people with kidney problems. Most people with kidney problems should not take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. (See "What are the side effects of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR?")

Who should not take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR?

Some conditions increase your chance of getting lactic acidosis, or cause other problems if you take either of these medicines. Most of the conditions listed below can increase your chance of getting lactic acidosis.

Do not take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR if you:

- have kidney problems
- have liver problems
- have heart failure that is treated with medicines, such as Lanoxin® (digoxin) or Lasix® (furosemide)
- drink a lot of alcohol. This means you binge drink for short periods or drink all the time
- are seriously dehydrated (have lost a lot of water from your body)
- are going to have an x-ray procedure with injection of dyes (contrast agents)
- are going to have surgery
- develop a serious condition, such as heart attack, severe infection, or a stroke
- are 80 years or older and you have NOT had your kidney function tested

Tell your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant. GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR may not be right for you. Talk with your doctor about your choices. You should also discuss your choices with your doctor if you are nursing a child.

Can GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR be used in children?

GLUCOPHAGE has been shown to effectively lower glucose levels in children (ages 10 to 16 years) with type 2 diabetes. GLUCOPHAGE has not been studied in children younger than 10 years old. GLUCOPHAGE has not been studied in combination with other oral glucose-control medicines or insulin in children. If you have any questions about the use of GLUCOPHAGE in children, talk with your doctor or other healthcare provider.

GLUCOPHAGE XR has not been studied in children.

How should I take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR?

Your doctor will tell you how much medicine to take and when to take it. You will probably start out with a low dose of the medicine. Your doctor may slowly increase your dose until your blood sugar is better controlled. You should take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR with meals.

Your doctor may have you take other medicines along with GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR to control your blood sugar. These medicines may include insulin shots. Taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR with insulin may help you better control your blood sugar while reducing the insulin dose.

Continue your exercise and diet program and test your blood sugar regularly while taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Your doctor will monitor your diabetes and may perform blood tests on you from time to time to make sure your kidneys and your liver are functioning normally. There is no evidence that GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR causes harm to the liver or kidneys.

Tell your doctor if you

- have an illness that causes severe vomiting, diarrhea or fever, or if you drink a much lower amount of liquid than normal. These conditions can lead to severe dehydration (loss of water in your body). You may need to stop taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR for a short time.
- plan to have surgery or an x-ray procedure with injection of dye (contrast agent). You may need to stop taking GLUCOPHAGE (metformin hydrochloride tablets) or GLUCOPHAGE XR (metformin hydrochloride extended-release tablets) for a short time.
- start to take other medicines or change how you take a medicine. GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR can affect how well other drugs work, and some drugs can affect how well GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR work. Some medicines may cause high blood sugar.

GLUCOPHAGE XR must be swallowed whole and never crushed or chewed. Occasionally, the inactive of GLUCOPHAGE XR may be eliminated as a soft mass in your stool that may look like the original tablet; this is not harmful and will not affect the way GLUCOPHAGE XR works to control your diabetes.

What should I avoid while taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR?

Do not drink a lot of alcoholic drinks while taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. This means you should not binge drink for short periods, and you should not drink a lot of alcohol on a regular basis. Alcohol can increase the chance of getting lactic acidosis.

What are the side effects of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR?

Lactic Acidosis. In rare cases, GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR can cause a serious side effect called lactic acidosis. This is caused by a buildup of lactic acid in your blood. This build-up can cause serious damage. Lactic acidosis caused by GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR is rare and has occurred mostly in people whose kidneys were not working normally. Lactic acidosis has been reported in about one in 33,000 patients taking GLUCOPHAGE over the course of a year. Although rare, if lactic acidosis does occur, it can be fatal in up to half the people who develop it.

It is also important for your liver to be working normally when you take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR. Your liver helps remove lactic acid from your blood.

Make sure you tell your doctor before you use GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR if you have kidney or liver problems. You should also **stop using GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and call your doctor right away if you have signs of lactic acidosis. Lactic acidosis is a medical emergency that must be treated in a hospital.**

Signs of lactic acidosis are:

- feeling very weak, tired, or uncomfortable
- unusual muscle pain
- trouble breathing
- unusual or unexpected stomach discomfort
- feeling cold
- feeling dizzy or lightheaded
- suddenly developing a slow or irregular heartbeat

If your medical condition suddenly changes, stop taking GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR and call your doctor right away. This may be a sign of lactic acidosis or another serious side effect.

Other Side Effects. Common side effects of GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR include diarrhea, nausea, and upset stomach. These side effects generally go away after you take the medicine for a while. Taking your medicine with meals can help reduce these side effects. Tell your doctor if the side effects bother you a lot, last for more than a few weeks, come back after they've gone away, or start later in therapy. You may need a lower dose or need to stop taking the medicine for a short period or for good.

About 3 out of every 100 people who take GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR have an unpleasant metallic taste when they start taking the medicine. It lasts for a short time.

GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR rarely cause hypoglycemia (low blood sugar) by themselves. However, hypoglycemia can happen if you do not eat enough, if you drink alcohol, or if you take other medicines to lower blood sugar.

General advice about prescription medicines

If you have questions or problems, talk with your doctor or other healthcare provider. You can ask your doctor or pharmacist for the information about GLUCOPHAGE and GLUCOPHAGE XR that is written for health care professionals. Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a patient information leaflet. Do not use GLUCOPHAGE or GLUCOPHAGE XR for a condition for which it was not prescribed. Do not share your medicine with other people.

GLUCOPHAGE® is a registered trademark of LIPHA s.a. Licensed to Bristol-Myers Squibb Company.

 Bristol-Myers Squibb Company
Princeton, NJ 08543 U.S.A.

6060DIM-12
1125494A3

F5-B057B-08-01
Revised June 2001