IMECOT® AP 500

METFORMINA CLORHIDRATO

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

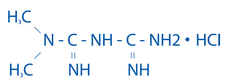
Venta Bajo Receta
Industria Argentina

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada x 500 contiene:
Metformina clorhidrato 500,000 mg. Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa K100 M 97,500 mg; Fosfato tricálcico 81,250 mg; Povidona K-30 68,500 mg; Estearato de Magnesio 3,750 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa E15 6,000 mg; Polietilenglicol 6000 2,800 mg; Dióxido de Titanio 5,200 mg; Talco 5,000 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antihiperglucemiante oral.
Cód. ATC: A10BA

INDICACIONES
IMECOT AP 500 está indicado como un adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Es un hipoglucemiante oral del grupo de las biguanidas. La fórmula estructural es como se muestra:



El clorhidrato de metformina es un compuesto cristalino blanco a blanquecino con una fórmula abreviada de C4H1N5·HCL y un peso molecular de 165,63. El clorhidrato de metformina es muy soluble en agua y es prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo. El pKa de la metformina es 12,4. El pH de una solución acuosa al 1% de clorhidrato de metformina es 6,68. Mecanismo de acción: la metformina es un agente antihiperglucemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto la glucosa plasmática basal como la postprandial. Sus mecanismos de acción farmacológicos son diferentes a los de otras clases de agentes antihiperglucemiantes orales.

La metformina disminuye la producción hepática de glucosa, disminuye la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y utilización periférica de la glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la metformina no produce hipoglucemia ni en pacientes con diabetes tipo 2 ni en individuos normales (excepto en circunstancias especiales, ver PRECAUCIONES) y no causa hiperinsulinemia. En la terapia con metformina, la secreción de insulina permanece sin cambios mientras que los niveles de insulina en ayunas y la respuesta de insulina plasmática a lo largo del día en realidad pueden disminuir.

FARMACOCINÉTICA
Absorción y biodisponibilidad
La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de metformina de 500 mg administrado en condiciones de ayuno es aproximadamente del 50% al 60%. Estudios utilizando dosis orales únicas de metformina de 500 mg a 1500 mg, indican que no hay una proporcionalidad con el aumento de las dosis, lo cual es debido más bien a una absorción disminuida que a una alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen ligeramente el grado y la velocidad de absorción de la metformina, como se demuestra por un pico de concentración plasmática media (Cmáx) un 40% menor, un área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática versus tiempo un 25% menor, y una prolongación de 35 minutos del tiempo al pico de concentración plasmática (Tmáx) siguientes a la administración de un solo comprimido de metformina de 850 mg con alimentos, comparado con la misma dosis de comprimido administrada en ayunas. La relevancia clínica de esta disminución es desconocida. Tras una dosis oral única de Metformina AP, los niveles de los picos plasmáticos son aproximadamente 20% más bajos comparados con la misma dosis de Metformina, sin embargo, la extensión de la absorción (medida mediante AUC) es similar a Metformina. En el estado estacionario, el AUC y la Cmáx son menos proporcionales a la dosis para Metformina AP dentro del rango de 500 mg a 2000 mg administrados una vez al día. Los niveles de los picos plasmáticos son aproximadamente 0,6, 1,1, 1,4, y 1,8 g/ml para las dosis una vez al día de 500, 1000, 1500, y 2000 mg, respectivamente. La extensión de la absorción de Metformina AP (medida mediante el AUC) a partir de una dosis una vez al día de 2000 mg es similar a la misma dosis diaria total administrada como comprimidos de Metformina de 1000 mg dos veces por día. Después de la administración repetida de Metformina AP, la metformina no se acumula en plasma. La variabilidad de la Cmáx y AUC de metformina intra-sujeto a partir de Metformina AP es comparable a la de Metformina. Aunque la extensión de la absorción de metformina (medida mediante AUC) a partir del comprimido de Metformina AP aumentó aproximadamente un 50% cuando se administró con alimentos, no hubo efecto de los alimentos en la Cmáx y Tmáx de metformina. Tanto las comidas altas como bajas en grasa tuvieron el mismo efecto en la farmacocinética de Metformina AP.
Distribución
La metformina se une a las proteínas plasmáticas en forma no significativa, en contraste con las sulfonilureas, las cuales están unidas a proteínas en más del 90%. La metformina se distribuye dentro de los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas habituales y los esquemas de dosificación de Metformina, las concentraciones plasmáticas del estado estacionario de metformina se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y son generalmente < 1 g/ml. Durante los estudios clínicos controlados de Metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron de 5 g/ml, aún a dosis máximas.
Metabolismo y eliminación
Estudios en individuos normales con dosis única intravenosa demuestran que la metformina es excretada sin cambios en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. La depuración renal (ver Tabla 1) es aproximadamente 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la ruta principal de eliminación de metformina. Siguiendo a la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido es eliminado por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación del plasma de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es aproximadamente 17,6 horas, sugiriendo que la masa eritrocitaria podría ser un compartimento de distribución.
Poblaciones especiales:
Pacientes con Diabetes tipo 2 En presencia de función renal normal, no hay diferencias entre la farmacocinética de dosis única o múltiple de metformina en pacientes con diabetes tipo 2 e individuos normales (Ver Tabla 1), ni tampoco hay ninguna acumulación de metformina en ninguno de los grupos a las dosis clínicas habituales. La farmacocinética de Metformina AP en pacientes con diabetes tipo 2 es comparable a la de adultos normales sanos
Insuficiencia renal
En pacientes con función renal disminuida (basado en la medida de la depuración de creatinina), la vida media en plasma y sangre de metformina está prolongada y la depuración renal está disminuida en proporción a la disminución en la depuración de creatinina (ver tabla 1; ver también ADVERTENCIAS).
Insuficiencia hepática
No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de metformina en pacientes con insuficiencia hepática.
Geriatría
Los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de Metformina en individuos mayores sanos sugieren que la depuración plasmática de metformina está disminuida, la vida media está prolongada, y la Cmáx está aumentada, comparado con individuos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece que el cambio en la farmacocinética de metformina con el envejecimiento se explica primariamente por un cambio en la función renal (ver Tabla 1). El tratamiento con Metformina (comprimidos de clorhidrato de metformina) y Metformina AP 500 (comprimidos de clorhidrato de metformina de liberación extendida) no debe iniciarse en pacientes de 80 años de edad a menos que la medida de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra reducida (ver ADVERTENCIAS, DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN).

Tabla 1. Medias seleccionadas de parámetros farmacocinéticos después de dosis orales únicas o múltiples de metformina			
Grupo de Individuos: dosis de metformina[a] (número de sujetos)	Cmax[c] (g/ml)	Tmax[c] (hs)	Depuracion renal (ml/min)
Adultos sanos, no diabéticos			
500 mg dosis única (24)	1,03(0,33)	2,75(0,81)	600(132)
850 mg dosis única (74)d	1,60(0,38)	2,64(0,82)	522(139)
850 mg tres veces al día por 19 dosis[e] (9)	2,01(0,42)	1,79(0,94)	642(173)
Adultos con diabetes tipo 2			
850 mg dosis única (23)	1,48(0,5)	3,32(1,08)	491(138)
850 mg tres veces al día por 19 dosis[e] (9)	1,90(0,62)	2,01(1,22)	550(160)
Mayores[f], adultos sanos no diabéticos			
850 mg dosis única (12)	2,45(0,70)	2,71(1,05)	412(98)
Adultos con deterioro renal			
850 mg dosis única			
Leve(CL_{cr} g 61-90 ml/min)(5)	1,86(0,52)	3,20(0,45)	384(122)
Moderado(CL_{cr} 31-60 ml/min)(4)	4,12(1,83)	3,75(0,50)	108(57)
Severo (CL_{cr} 10-30 ml/min)(6)	3,93(0,92)	4,01(1,10)	130(90)

A Todas las dosis administradas en ayunas excepto las primeras 18 dosis de los estudios de dosis múltiples.
b Concentración plasmática en el pico.
C Tiempo al pico de concentración plasmática.
d Resultados combinados (medias promedio) de cinco estudios: edad media 32 años (rango 23-59 años).
e Estudio cinético realizado siguiendo a la dosis 19 administrada en ayunas.
f Sujetos mayores, edad promedio 71 años (rango 65-81 años).
g CLcr = depuración de creatinina normalizada a una superficie corporal de 1,73 m2.

Pediatría
Después de la administración de una dosis única oral de un comprimido de Metformina 500 mg con alimentos, la media geométrica de la Cmáx y el AUC de metformina difirieron menos de 5% entre los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 (12 a 16 años de edad) y adultos sanos agrupados por sexo y peso (20 a 45 años de edad), todos con función renal normal.
Sexo
Los parámetros farmacocinéticos de metformina no difirieron significativamente entre individuos normales y pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron de acuerdo al sexo (hombres = 19, mujeres = 16). En forma similar en estudios clínicos controlados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperglucemiante de Metformina fue comparable entre hombres y mujeres.
Raza
No se llevaron a cabo estudios de los parámetros farmacocinéticos de metformina de acuerdo a la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperglucemiante fue comparable en blancos (n=249), negros (n=51) e hispánicos (n=24).
Estudios clínicos
En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, que incluyó pacientes obesos con diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no estaba adecuadamente controlada con el manejo dietario solamente (glucosa plasmática en ayunas [GPA] de aproximadamente 240 mg/dl), el tratamiento con metformina (hasta 2550 mg/día) por 29 semanas, produjo disminuciones medias netas significativas tanto en la glucosa plasmática en ayunas como en la postprandial (GPP) y en la Hemoglobina A1c (HbA1c) de 59 mg/dl, 83 mg/dl, y 1,8%, respectivamente, comparado con el grupo placebo (ver Tabla 2).

Tabla 2. Metformina vs. Placebo Resumen de las medias de cambio con respecto al valor inicial* en la glucosa plasmática en ayunas, la HbA1c y el peso corporal en la visita final (estudio de 29 semanas).			
	Metformina (n=141)	Placebo (n=145)	Valor de p
GPA (mg/dl)			
Basal	241,5	237,7	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-53,0	6,3	0,001
Hemoglobina A1c (%)			
Basal	8,4	8,2	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-1,4	0,4	0,001
Peso corporal (kg)			
Basal	91,1	93,4	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	-0,45	-0,9	NS**

* Todos los pacientes con terapia de dieta al inicio. ** Estadísticamente no significativo.

Un estudio a doble ciego, controlado por placebo, de 29 semanas, de metformina y glibenclamida solos y en combinación, fue conducido en pacientes obesos con diabetes de tipo 2 que habían fracasado en lograr un control adecuado de la glucemia durante la terapia con dosis máximas de glibenclamida (GPA basal de aproximadamente 250 mg/ml) (ver Tabla 3). Los pacientes randomizados a la rama combinada comenzaron la terapia con 500 mg de metformina y 20 mg de glibenclamida. Al final de cada semana de las primeras cuatro semanas del estudio, a estos pacientes se les aumentaron sus dosis de metformina en 500 mg si habían fracasado en alcanzar la glucosa plasmática en ayunas deseada. Después de la semana cuarto, dichos ajustes de dosis fueron hechos mensualmente, aunque a ningún paciente se le permitió exceder los 2500 mg de metformina. Los pacientes en la rama de metformina solo siguieron el mismo esquema de titulación. Al final del estudio, aproximadamente el 70% de los pacientes en el grupo de combinación estaban tomando 2000 mg de metformina/ 20 mg de glibenclamida o 2500 mg de metformina/ 20 mg de glibenclamida. Los pacientes randomizados a continuar con glibenclamida experimentaron empeoramiento del control de la glucemia, con aumentos medios en PGA, GPP, y HbA1c de 14 mg/dl, 3 mg/dl, y 0,2 %, respectivamente. En contraste, aquellos randomizados a metformina (hasta 2500 mg/día) experimentaron una pequeña mejoría, con reducciones medias en GPA, GPP, y HbA1c de 1 mg/dl, 6 mg/dl, y 0,4% respectivamente. La combinación de metformina y glibenclamida fue efectiva en reducir los niveles de GPA, GPP y HbA1c en 63 mg/dl, 65 mg/dl, y 1,7% respectivamente. Comparados con los resultados del tratamiento sólo con glibenclamida, las diferencias netas con el tratamiento de combinación fueron -77 mg/dl, -68 mg/dl, y -1,9%, respectivamente, (ver Tabla 3).

Tabla 3. Terapia Combinada metformina/glibenclamida (comb) vs Monoterapia con glibenclamida (glib) o metformina (met): Resumen de los Cambios Medios a partir del Valor Basal* en Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA), HbA1c y Peso Corporal a la Visita Final (estudio de 29 semanas)						
				Valores de p		
	Comb (n=213)	Glib (n=209)	met (n=210)	glib vs Comb	met vs Comb	met vs Glib
GPA (mg/dl)						
Basal	250,5 –	247,5	253,9	NS**	NS**	NS**
Cambio a la VISITA FINAL	63,5	13,7	-0,9	0.001	0,001	0.025
Hemoglobina A1c (%)						
Basal	8,8	8,5	8,9	NS**	NS**	0,007
Cambio a la VISITA FINAL	-1,7	0,2	-0,4	0,001	0,001	0,001
Peso corporal (kg) Basal	91,6	92,0	92,5	NS**	NS**	N S**
Cambio a la VISITA FINAL	0,0	0,0	-3,6	0.011	0,001	0,001

*Todos los pacientes con glibenclamida, 20 mg/día, al inicio. **Estadísticamente no significativo.
La magnitud de la caída en la concentración de glucosa en ayunas siguiente a la instauración de la terapia con comprimidos de clorhidrato de metformina fue proporcional al nivel de la hiperglucemia en ayunas. Los pacientes con diabetes tipo 2 con concentración de glucosa en ayunas mayores experimentaron mayores caídas en la glucosa plasmática y en la hemoglobina glicosilada. En los estudios clínicos, metformina, sólo o en combinación con una sulfonilurea, disminuyó los niveles medios de triglicéridos en ayunas, colesterol total, colesterol LDL y no tuvo efectos adversos sobre los niveles de otros lípidos (ver Tabla 4).

Tabla 4. Resumen de los Cambios Porcentuales Medios con Respecto al Valor Basal de las Principales Variables de Lípidos Séricos a la Visita Final (estudios de 29 semanas).					
	metformina vs placebo		glibenclamida /metformina Combinados vs Monoterapia		
	metformina (n=141)	Placebo (n=145)	metformina (n=110)	metformina/glibenclamida (n=213) g	glibenclamida (n=209)
Colesterol total (mg/dl) Basal	211,0	212,3	213,1	215,6	219,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-5%	1%	-2%	-4%	1%
Triglicéridos totales (mg/dl) Basal	236,1 –	203,5	242,5	215,0	266,1
Cambio medio % a la VISITA FINAL	16%	1%	-3%	-8%	4%
Colesterol LDL (mg/dl) Basal	135,4	138,5	134,3	136,0	137,5
Cambio medio % a la VISITA FINAL	-8%	1%	-4%	-6%	3%
Colesterol HDL (mg/dl) Basal	39,0	40,5	37,2	39,0	37.0
Cambio medio % a la VISITA FINAL	2%	-1%	5%	3%	1%

En contraste con las sulfonilureas, el peso corporal de los individuos con metformina tendió a permanecer estable o aún a disminuir de alguna manera (ver Tablas 2 y 3). Un estudio a doble ciego, controlado por placebo de 24 semanas de metformina más insulina vs insulina más placebo fue conducido en pacientes con diabetes tipo 2 que habían fracasado en lograr un control adecuado de la glucemia con insulina sola (ver Tabla 5). Los pacientes randomizados a recibir metformina más insulina lograron una reducción en la HbA1c de 2,10% comparados con una reducción de 1,56 % en la HbA1c lograda con insulina más placebo. La mejora en el control de la glucemia fue lograda a la visita final del estudio con 16% menos insulina, 93,0 UI/día vs 110,6 UI/día, metformina más insulina vs insulina más placebo, respectivamente, p=0,04.

Tabla 6. Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal* en HbA1c, Glucosa Plasmática en Ayunas, y Peso Corporal a la Visita Final (estudio de 16 semanas).						
	Metformina formulación de acción prolongada					Placebo
	500 mg una vez al día al día	1000 mg una vez al día	1500 mg una vez al día una vez	2000 mg Una vez al día	1000 mg dos veces al día	
HbA1c(%)	(n=115)	(n=115)	(n=111)	(n=125)	(n=112)	(n=111)
Basal	8,2	8,4	8,3	8,4	8,4	8,4
Cambio a la VISITA FINAL	-0,4	-0,6	-0,9	-0,8	-1,1	0,1
Valor de 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)
Basal	182,7	183,7	178,9	181,0	181,6	179,6
Cambio a la VISITA FINAL	-15,2	-19,3	-28,5	-29,9	-33,6	7,6
Valor de pa	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	-
Peso corporal (kg)	(n=125)	(n=119)	(n=17)	(n=131)	(n=119)	(n=113)
Basal	87,0	86,6	85,2	88,4	87,0	87,9
Cambio a la VISITA FINAL	-,045	-0,45	0,0	-0,45	-0,90	-0,45
Valor de p	NS**	NS**	NS**	NS**	NS**	-

*Todos los pacientes en terapia de dieta al inicio a Todas las comparaciones vs Placebo
**Estadísticamente no significativo

Comparado con el placebo, la mejora en el control de la glucemia se vio en todos los niveles de dosis de Metformina bajo formulación de acción prolongada y el tratamiento no estuvo asociado a ningún cambio significativo en el peso (ver DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN para recomendaciones de dosificación para Metformina y Metformina AP) Se realizo un estudio a doble ciego, randomizado, de 24 semanas, de Metformina bajo formulación de acción prolongada tomada una vez al día con la comida de la noche, y comprimidos de clorhidrato de metformina, tomado dos veces al día (con el desayuno y la comida de la noche), en pacientes con diabetes tipo 2 que habían sido tratados con metformina 500 mg dos veces al día por al menos 8 semanas previo al ingreso en el estudio. La dosis de metformina no había sido necesariamente titulada para lograr un nivel especifico de control de glucemia previo al ingreso al estudio. Los pacientes calificaban para el estudio, si la HbA1c era 8,5% y la GPA era 200 mg/dl. Los cambios en el control de la glucemia y el peso corporal se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Resumen de los Cambios Medios con Respecto al Valor Basal* en HbA1c, Glucosa Plasmática en Ayunas, y Peso Corporal a la semana 12 y a la Visita Final (estudio de 24 semanas).			
	Metformina 500 mg Dos Veces al Día	Metformina formulación de acción prolongada	
		1000 mg Una Vez al Día	1500 mg Una Vez al Día
Hemoglobina A1c (%)	(n=67)	(n=72)	(n=66)
Basal	7,06	6,99	7,02
Cambio a las 12 semanas	0,14	0,23	0,04
(IC 95%)	(-0,03;0,31)	(0,10;0,36)	(-0,08;0,15)
Cambio a la VISITA FINAL	0,14a	0,27	0,13
(IC 95%)	(-0,04;0,31)	(0,11;0,43)	(-0,02;0,28)
GPA (mg/dl)	(n=69)	(n=72)	(n=70)
Basal	127,2	131,0	131,4
Cambio a las 12 semanas	12,9	9,5	3,7
(IC 95%)	(6,5;19,4)	(4,4;14,6)	(-0,4;7,8)
Cambio a la VISITA FINAL	14,0	11,5	7,6
(IC 95%)	(7,0;21,0))	(4,4;18,6)	(1,0;14,2)
Peso corporal (kg)	(n=71)	(n=74)	(n=71)
Basal	95,2	91,6	87,0
Cambio a las 12 semanas	0,0	0,0	0,0
(IC 95%)	(-0,4;1,5)	(0,0;2,0)	(-0,4;1,8)
Cambio a la VISITA FINAL	0,0	0,45	0,0
(IC 95%)	(-0,4;2,2)	(-0,2;2,4)	(-0,4;2,0)

* Todos los pacientes con 500 mg Metformina dos veces al día al inicio. a n=68.

Después de 12 semanas de tratamiento, hubo un aumento en la HbA1c media en todos los grupos; en el grupo de Metformina bajo formulación de acción prolongada 1000 mg, el

aumento con respecto al valor basal de 0,23% fue estadísticamente significativo (ver DOSIFICACIÓN y ADMINISTRACIÓN). Los cambios en los parámetros lipídicos en el estudio previamente descripto controlado por placebo, de dosis-respuesta para Metformina bajo formulación de acción prolongada se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Resumen de los Cambios Porcentuales Medios con Respecto al valor Basal* de las Principales Variables de Lípidos a la Visita Final (estudio de 16 semanas) Metformina formulación de acción prolongada						
	Metformina formulación de acción prolongada					
	500 mg una vez al día al día	1000 mg una vez al día	1500 mg una vez al día una vez	2000 mg Una vez al día	1000 mg dos veces al día	Placebo
Colesterol total (mg/dl) Basal	(n=120) 210,3	(n=113) 218,1	(n=110) 214,6	(n=126) 204,4	(n=117) 208,2 -	(n=110) 208,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL	1,0%	1,7%	0,7%	-1,6%	2,6%	2,6%
Triglicéridos totales (mg/dl) Basal	(n=120) 220,2	(n=113) 211,9	(n=109) 198,0	(n=126) 194,2	(n=117) 179,0	(n=107) 211,7
Cambio medio % a la VISITA FINAL	14,5%	9,4%	15,1%	14,9%	9,4%	10,9%
Colesterol LDL (mg/dl) Basal	(n=119) 131,0 -	(n=113) 134,9 -	(n=109) 135,8 -	(n=126) 125,8 -	(n=117) 131,4 -	(n=107) 131,9
Cambio medio % a la VISITA FINAL	1,4%	1,6%	3,5%	3,3%	5,5%	3,2%
Colesterol HDL (mg/dl) Basal	(n=120) 40,8	(n=108) 41,6	(n=108) 40,6	(n=125) 40,2	(n=117) 42,4	(n=108) 39,4
Cambio medio % a la VISITA FINAL	6,2%	8,6%	5,5%	6,1%	7,1%	5,8%

* Todos los pacientes en terapia de dieta al inicio.

Los cambios en los parámetros lipídicos en el estudio previamente descripto de metformina y Metformina bajo formulación de acción prolongada se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Resumen de los Cambios Medios Porcentuales con Respecto al Valor Basal* en las Principales Variables de Lípidos a la Visita Final (estudios de 24 semanas).			
	Metformina 500 mg Dos Veces al Día	Metformina formulación de acción prolongada	
		1000 mg Una Vez al Día	1500 mg Una Vez al Día
Colesterol total (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Basal	199,0	201,9	201,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL (n=68)	0,1%	1,3%	0,1%
Triglicéridos totales (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Basal	178,0	169,2	206,8
Cambio medio % a la VISITA FINAL	6,3%	25,3%	33,4%
Colesterol LDL (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=66)
Basal	122,1	126,2	115,7
Cambio medio % a la VISITA FINAL (n=68)	-1,3%	-3,3%	-3,7%
Colesterol HDL (mg/dl)	(n=68)	(n=70)	(n=65)
Basal	41,9	41,7	44,6
Cambio medio % a la VISITA FINAL (n=68)	4,8%	1,0%	-2,1%

* Todos los pacientes con Metformina 500 mg dos veces al día al inicio.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
No hay un régimen de dosis fija para el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes de tipo 2 con IMECOT AP o cualquier otro agente farmacológico. La dosificación de IMECOT AP debe individualizarse sobre la base tanto de la efectividad como de la tolerancia, mientras no se excedan las dosis diarias máximas recomendadas. La dosis diaria máxima recomendada de IMECOT AP en adultos es 2000 mg.
IMECOT AP debe ser administrado generalmente una vez al día con la comida de la noche. IMECOT AP debe comenzarse a una dosis baja, con un escalamiento gradual de la dosis, para reducir los efectos colaterales gastrointestinales y 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 titulación de la dosis (ver ESQUEMA DE DOSIFICACION RECOMENDADO), la glucosa plasmática en ayunas debe utilizarse para determinar la respuesta terapéutica a IMECOT AP e identificar la dosis mínima efectiva para el paciente. Después de eso, la hemoglobina glicosilada debe medirse a intervalos de aproximadamente tres meses. La meta terapéutica debe ser disminuir los niveles de glucosa plasmática en ayunas y de hemoglobina glicosilada a lo normal o cercano a lo normal mediante el uso de la menor dosis efectiva de IMECOT AP tanto cuando se utilizan como monoterapia como cuando se utilizan combinados con sulfonilureas o insulina. El monitoreo de la glucosa en sangre y la hemoglobina glicosilada también permitirá la detección de falla primaria, es decir, descenso inadecuado de los niveles de glucosa en sangre a la dosis máxima recomendada de medicación, y falla secundaria, es decir, pérdida de la respuesta adecuada de descenso de glucosa en sangre después de un período inicial de efectividad. La administración a corto plazo de IMECOT AP puede ser suficiente durante períodos de pérdida transitoria del control en pacientes usualmente bien controlados con dieta solamente.
Los comprimidos de IMECOT AP deben ser tragados enteros y nunca triturados o masticados.
Ocasionalmente, los componentes inactivos de IMECOT AP serán eliminados en las heces como una masa blanda, hidratada. Esquema de dosificación recomendado: adultos- en general, las respuestas clínicamente significativas no se ven a dosis menores de 1500 mg por día. Sin embargo, se aconseja una dosis de inicio más baja y aumentar gradualmente la dosis para minimizar los síntomas gastrointestinales. La dosis usual de inicio de IMECOT AP es 500 mg una vez al día, dado con las comidas. Los incrementos de dosis deben hacerse en aumentos de a 500 mg semanalmente, hasta un máximo de 2000 mg una vez al día, con la comida de la noche. Si no se logra el control de la glucemia con IMECOT AP 2000 mg una vez al día, debe considerarse IMECOT AP 1000 mg dos veces al día.
En un estudio randomizado, los pacientes que al momento eran tratados con metformina fueron cambiados a Metformina bajo formulación de acción prolongada. Los resultados de este ensayo sugieren que los pacientes que reciben metformina pueden ser cambiados en forma segura a Metformina bajo formulación de acción prolongada una vez al día a la misma dosis diaria total, hasta 2000 mg una vez al día. Siguiendo a un cambio desde metformina a Metformina bajo formulación de acción prolongada, el control de la glucemia debe ser monitoreado cuidadosamente y el ajuste de la dosis hecho en forma concordante.
La seguridad y efectividad de Metformina bajo formulación de acción prolongada en pacientes pediátricos no ha sido establecida. Transferencia desde otra terapia antidiabética: cuando se transfieren pacientes desde agentes hipoglucemiantes orales estándares distintos de clorpropamida a IMECOT AP, generalmente no es necesario un período de transición. Cuando se transfieren pacientes desde clorpropamida, debe ejercerse cuidado durante las primeras dos semanas, debido a la retención prolongada de clorpropamida en el organismo, que conduce a superposición de los efectos de los fármacos y posible hipoglucemia.
TERAPIA CONCOMITANTE CON IMECOT AP Y SULFONILURÉAS ORALES EN PACIENTES ADULTOS.
En pacientes que no han respondido por cuatro semanas a la dosis máxima de monoterapia con IMECOT AP debe darse consideración a la adición gradual de sulfonilurea oral mientras se continúa con IMECOT AP a la máxima dosis, aún si ha ocurrido previamente falla primaria o secundaria con la sulfonilurea. Los datos de interacción fármaco-fármaco clínica y farmacocinética están al momento disponibles sólo para metformina más glibenclamida. Con terapia concomitante de IMECOT AP y sulfonilureas, el control deseado de la glucosa puede obtenerse mediante el ajuste de la dosis de cada fármaco. Con la terapia concomitante con IMECOT AP y sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia asociada con la terapia con sulfonilurea continúa y podría aumentar. Deben tomarse precauciones apropiadas.
Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente en uno a tres meses de terapia concomitante con la dosis máxima de IMECOT AP y la dosis máxima de una sulfonilurea oral, considerar alternativas terapéuticas que incluyan el cambio a insulina con o sin IMECOT AP.
Terapia concomitante con IMECOT AP e insulina en pacientes adultos: la dosis de insulina debe ser continuada al momento por sobre la iniciación de la terapia con IMECOT AP. La terapia con IMECOT AP debe iniciarse con 500 mg una vez al día en pacientes en terapia con insulina. Para pacientes que no responden adecuadamente, la dosis de IMECOT AP debe aumentarse en 500 mg después de aproximadamente una semana y en 500 mg cada semana después de eso hasta lograr un control adecuado de la glucemia.
La dosis diaria máxima recomendada es 2500 mg para IMECOT y 2000 mg para IMECOT AP. Se recomienda que la dosis de insulina sea disminuida en un 10 % a un 25% cuando la concentración de glucosa plasmática en ayunas disminuya a menos de 120 mg/dL, en pacientes que reciben insulina más IMECOT AP concomitante.
Los ajustes adicionales deben individualizarse basados en la respuesta de disminución de la glucosa.
Poblaciones especificas de pacientes:
IMECOT AP no se recomiendan para su uso en embarazo.
IMECOT AP no está recomendado en pacientes pediátricos por debajo de 17 años de edad.
La dosificación de inicio y de mantenimiento de IMECOT AP debe ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido al potencial de una función renal disminuida en esa

población. Cualquier ajuste de dosis debe basarse en una evaluación cuidadosa de la función renal. Generalmente, los pacientes ancianos, debilitados y mal nutridos no deben ser titulados a la dosis máxima de IMECOT AP. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la prevención de acidosis láctica, particularmente en los mayores. (Ver ADVERTENCIAS).

CONTRAINDICACIONES
IMECOT AP está contraindicados en pacientes con:
1. Enfermedad renal o disfunción renal (por ej., sugerido por niveles de creatinina 1,5 mg/dl [hombres], 1,4 mg/dl [mujeres] o depuración anormal de creatinina) lo cual también puede resultar de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
2. Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metformina.
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina. IMECOT AP deben discontinuarse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que incluyan la administración intravascular de materiales de contraste iodados, dado que el uso de tales materiales podría resultar en alteración aguda de la función renal (ver también PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS
Acidosis Láctica
La acidosis láctica es una complicación metabólica rara y severa que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con IMECOT AP; cuando ésta ocurre, es fatal en aproximadamente el 50% de los casos.
La acidosis láctica puede también ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus, y cuando quiera que haya una hipoperfusión e hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica está caracterizada por niveles elevados de lactato en sangre (>5 mmol/l), pH sanguíneo disminuido, trastornos electrolíticos con anión gap aumentado, y una relación lactato/pirúvato aumentada. Cuando la metformina está involucrada como la causa de acidosis láctica, se encuentran niveles plasmáticos de metformina >5 ug/ml. La incidencia informada de acidosis láctica en pacientes que reciben clorhidrato de metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes-año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/ 1000 pacientes-año).
En más de 20.000 pacientes-año de exposición a metformina en estudios clínicos, no hubo informes de acidosis láctica. Los casos informados han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto enfermedad renal intrínseca como hipoperfusión renal, a menudo en el escenario de múltiples problemas médico/quirúrgicos concomitantes y medicaciones múltiples concomitantes.
Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren manejo farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva aguda o inestable, quienes se encuentran en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un riesgo aumentado de acidosis láctica.
El riesgo de la acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de la acidosis láctica puede, por lo tanto, ser significantemente disminuido mediante el monitoreo regular de la función renal en los pacientes que toman IMECOT AP y por el uso de las dosis efectivas mínimas de IMECOT AP. En particular, el tratamiento de los mayores debe acompañarse de un monitoreo cuidadoso de la función renal.
El tratamiento con IMECOT AP no debe ser iniciado en pacientes 80 años de edad a menos que la medida de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, dado que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además, IMECOT AP deben ser rápidamente suspendidos en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis.
Dado que la función hepática deteriorada puede limitar significativamente la capacidad para depurar lactato, IM