

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Glafornil® 500 y 850 y 1000 mg
Metformina clorhidrato
Hipoglicemiante oral

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA FARMACIA NACIONAL DE VENEZUELA DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA MODIFICACIONES
17 JUN. 2015
Nº Ref.: MT668514/15
Nº Registro: F-122/12
Firma Profesional: 

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**CONFORME A LA ÚLTIMA FÓRMULA APROBADA EN EL REGISTRO****GLAFORNIL 500**

Cada Comprimido recubierto contiene:

Metformina Clorhidrato 500 mg

Excipientes *Incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.*

GLAFORNIL 850

Cada comprimido recubierto contiene

Metformina Clorhidrato 850 mg.

Excipientes *Incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.*

GLAFORNIL 1000

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina Clorhidrato 1000 mg.

Excipientes *Incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.*

ANTIDIABÉTICOS ORALES

(A10BA02: Fármacos hipoglicemiantes orales)

Metformina es una biguanida con efectos antihiperglicemiantes tanto en la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no produce hipoglicemia.

Metformina puede actuar a través de 3 mecanismos de acción:

- (1) reducción de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glicogenolisis
- (2) en el músculo, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periférica de glucosa
- (3) y retarda la absorción intestinal de glucosa.

Metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintasa.

Metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT).

En humanos, independientemente de su acción sobre la glicemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados, de mediano y largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

Eficacia clínica:

El estudio prospectivo aleatorizado UKPDS ha establecido el beneficio en el largo plazo del control intensivo de la glucosa sanguínea en la diabetes tipo 2.

El análisis de los resultados para pacientes obesos tratados con metformina luego de la falla de la dieta mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo con metformina (29,8 eventos/1000 paciente-años), en comparación con la dieta (43,3 eventos/1000 paciente-años), $p=0,0023$ y en comparación con los grupos de combinación con sulfonilurea y monoterapia con insulina (40,1 eventos/1000 paciente-años), $p=0,0034$.
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7,5 eventos/1000 paciente-años, dieta 12,7 eventos/1000 paciente-años, $p=0,017$;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad general: metformina 13,5 eventos/1000 paciente-años, en comparación con dieta 20,6 eventos/1000 paciente-años ($p=0,011$) y comparado con sulfonilurea combinada y monoterapia de insulina 18,9 eventos/1000 paciente-años ($p=0,021$);
- una reducción significativa en el riesgo absoluto de infarto del miocardio: metformina 11 eventos/1000 paciente-años, dieta 18 eventos/1000 paciente-años ($p=0,01$)

Para metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, aún no se han mostrado beneficios en relación al resultado clínico.

En el caso de diabetes tipo 1, la combinación de metformina e insulina ha sido utilizada en pacientes seleccionados, pero el beneficio clínico de esta combinación no se ha establecido formalmente.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

ABSORCIÓN

Después de una dosis oral de comprimidos de metformina clorhidrato, la concentración plasmática máxima (C_{max}) es alcanzada en aproximadamente entre 1.5 y 3.5 horas (t_{max}). La biodisponibilidad absoluta de una tableta de 500 mg o 850 mg de metformina clorhidrato es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal.

A las dosis recomendadas metformina y horarios de dosificación, las concentraciones plasmáticas del estado estable se alcanzan a los 24 a 48 horas y generalmente son menos de 1 microgramo / ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no excedieron de 5 microgramos / ml, incluso a las dosis máximas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

Los alimentos disminuyen el grado y retrasa ligeramente la absorción de metformina en tabletas. Tras la administración oral de un comprimido de 850 mg, la concentración plasmática máxima es un 40% menor, una disminución del 25% en AUC (área bajo la curva) y una prolongación en 35 minutos del tiempo del peak de concentración plasmática fueron observados. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocido.

DISTRIBUCIÓN

La metformina se une insignificadamente a las proteínas plasmáticas. Metformina se distribuye en eritrocitos. El peak en sangre es menor que el peak en plasma y aparecen aproximadamente al mismo tiempo. Los eritrocitos representan probablemente el compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución varía entre 63-276 L.

METABOLISMO

La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los seres humanos.

ELIMINACIÓN

El aclaramiento renal de metformina es $> 400 \text{ ml / min}$, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación es prolongada, incrementando los niveles plasmáticos de metformina.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**INDICACIONES TERAPEÚTICAS**

GLAFORNIL está indicado junto con las normas higiénico-dietéticas, para tratar al paciente diabético.

"Como monoterapia, está indicado como coadyuvante de la dieta y ejercicio para disminuir la glicemia en pacientes adultos y niños mayores de 10 años con diabetes tipo II cuya hiperglicemia no puede ser controlada solamente con dieta"

Puede ser empleada conjuntamente con sulfonilurea o insulina para mejorar control glicémico.

CONTRAINDICACIONES

GLAFORNIL está contraindicada en pacientes con:

- Insuficiencia renal aún si es moderada (deficiencia de la función renal con el aumento de niveles de creatinina en la sangre o disminución de la aclaración de la creatinina $< 60 \text{ ml/min}$).
- Insuficiencia hepática (deficiencia de la función del hígado).
- Enfermedad aguda, agravamiento o enfermedad crónica que pueda causar hipoxia tisular, tales como:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

- Insuficiencia cardíaca congestiva inestable o Insuficiencia respiratoria,
 - Infarto del miocardio reciente,
 - Shock o colapso cardiovascular
 - Cirugía mayor optativa, ver sección "Advertencias y Precauciones especiales de uso".
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
 - Embarazo.
 - Hipersensibilidad conocida a metformina o cualquiera de los excipientes.
 - Consumo excesivo de bebidas alcohólicas.

Condiciones agudas con potencial de alterar la función renal, tales como

- Deshidratación
- Infección severa
- Shock
- Administración intravascular de agentes de contraste yodados. (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Embarazo y lactancia

Una diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada a un aumento en el riesgo de anomalías congénitas.

Estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a embarazo, desarrollo embrionario o fetal, desarrollo al momento del parto o post-natal. Una cantidad limitada de datos en relación al uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un aumento en el riesgo de anomalías congénitas.

Sin embargo, cuando una paciente está planificando embarazarse o durante el embarazo, la diabetes no debería ser tratada con metformina, sino debería usarse insulina para mantener los niveles de glucosa en la sangre, lo más normales posible, con el objeto de reducir el riesgo de malformación fetal asociada a niveles anormales de glucosa en la sangre.

La metformina es excretada en la leche para la lactancia de los humanos en una muy pequeña cantidad. No se observaron efectos adversos en la lactancia de recién nacidos/niños. Sin embargo, como hay disponibles sólo un limitado número de datos, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina. Se debería tomar la decisión de discontinuar la lactancia o la metformina, tomando en consideración los beneficios de la lactancia, la importancia de la droga para la madre y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Combinaciones no recomendadas

Alcohol

Mayor riesgo de acidosis láctica en caso de intoxicación alcohólica aguda, especialmente en el caso de:

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

Evitar el consumo de alcohol o de medicamentos que contengan alcohol.

Agentes de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir Insuficiencia renal, resultando en acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica. Metformina debe discontinuarse 48 horas antes del análisis, y no reanudar antes de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad.

Colesevelam

Colesevelam aumenta los niveles sanguíneos de la metformina cuando se coadministra con metformina (incremento de la AUC, sin un aumento significativo en C_{máx}).

Asociaciones que requieren precaución en su uso

Los productos medicinales con actividad hiperglicemiante intrínseca (ejemplo: Los glucocorticoides (ruta sistémica y local), beta-2-agonistas y diuréticos) Se debe informar al paciente y realizar un monitoreo de la glucosa sanguínea con mayor frecuencia, especialmente al inicio del tratamiento. En caso necesario, ajustar la dosis de la droga antidiabética durante la terapia con la otra droga y hasta su discontinuación.

Los diuréticos, especialmente diuréticos de asa, pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial de disminución de la función renal.

~~Los inhibidores de ECA pueden reducir los niveles de glucosa sanguínea. En caso necesario, ajustar la dosis de la droga antidiabética durante la terapia con la otra droga y hasta su discontinuación.~~

REACCIONES ADVERSAS

- Trastornos Gastrointestinales: Los síntomas gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito (> 10%) son muy comunes: estos ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Un leve aumento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Trastornos sistema nervioso: Sabor metálico (3%) es común.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Reacción en piel tal como Eritema leve, prurito y urticaria se ha registrado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de dichos efectos se considera como muy raro (<0,01%).
- Trastornos metabólicos y de nutrición: Se ha observado una reducción en la absorción de vitamina B12 con la reducción de los niveles séricos en pacientes tratados con metformina en el largo plazo y, generalmente, parece no tener significancia clínica (0,01%). Se recomienda la consideración de dicha etiología si el paciente presenta anemia megaloblástica.
- Acidosis láctica es muy rara (0,02 casos/1000 paciente-años) (ver 4.6 Advertencias y precauciones especiales de uso).
- Trastornos hepatobiliares: Anormalidades en la función del hígado o hepatitis son muy raras (<0.01%) y se resuelven con la discontinuación de metformina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Las drogas hipoglicemiantes orales están indicadas en el tratamiento de la diabetes que comienza, no ketogénica, solo cuando la condición no puede ser controlada adecuadamente con dieta y reducción del exceso de peso solamente. A causa del aumento del riesgo cardiovascular que aparece asociado a las drogas hipoglicemiantes orales, estas drogas podrían ser usadas después de plena consideración de esta especial advertencia.

Este producto no debe ser usado como tratamiento de la obesidad.

ACIDOSIS LÁCTICA

La acidosis láctica es una complicación metabólica poco frecuente, pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento inmediato), que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debiera reducirse al evaluar también otros factores de riesgo asociadas, tales como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingestión excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico:

El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el evento de signos no específicos, tales como calambres musculares con desórdenes digestivos, como dolor de estómago y astenia severa.

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidósica, dolor abdominal e hipotermia seguidos de coma. Los hallazgos de laboratorio incluyen reducción del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato sobre 5 mmol/L y aumento en el intervalo aniónico y en la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, metformina debiera discontinuarse y el paciente debiera ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal:

Dado que metformina es excretada por los riñones, antes de iniciar el tratamiento se debieran determinar la depuración de la creatinina y, posteriormente, en forma regular:

- al menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con depuración de la creatinina cerca de niveles más bajos de lo normal y en pacientes ancianos.

La reducción de la función renal en ancianos es frecuente y asintomática. Se debe tener especial cuidado en situaciones en que se produzcan trastornos en la función renal, por ejemplo, en caso de deshidratación o al iniciar la terapia antihipertensiva con un diurético o al iniciar una terapia con una droga antiinflamatoria no esteroideal. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En Pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina puede ser usada con un monitoreo regular de la función cardíaca y renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

Para pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, metformina está contraindicada (ver contraindicaciones)

Administración de agentes de contraste yodados:

Dado que la administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal, Metformina debe discontinuarse 48 horas antes y no reanudar hasta transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y considerarse normal.

Cirugía

Metformina clorhidrato debiera discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y no debiera reanudar antes de transcurridas 48 horas.

Otras precauciones:

Los pacientes debieran continuar siguiendo cualquier consejo que el doctor les haya dado, incluyendo alguna dieta baja en calorías para pacientes con sobrepeso. Los pacientes también deberían realizar algún ejercicio en forma regular.

Los análisis de laboratorio regulares para el monitoreo de la diabetes debieran realizarse en forma periódica.

Metformina en monoterapia nunca causa hipoglicemia, sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizarla en combinación con insulina u otro antidiabético oral (ej. sulfonilureas o meglitinidas).

Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria

La monoterapia con GLAFORNIL no causa hipoglicemia y, por lo tanto, no tiene efectos sobre la capacidad de manejar o utilizar maquinaria.

Sin embargo, los pacientes deben ser alertados ante el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, meglitinidas).

SOBREDOSIS

No se ha detectado hipoglicemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque sí ha ocurrido acidosis láctica en dichas circunstancias. Una alta dosis o los riesgos concomitantes de metformina pueden causar acidosis láctica. Una acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más efectivo es la hemodiálisis.

VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION

La dosificación debe ser individualizada en base a la efectividad y tolerancia, no excediendo la dosis máxima recomendada.

GLAFORNIL es de administración oral.

La dosificación inicial usual es de 500 mg 2-3 veces al día (1 comprimido recubierto de GLAFORNIL 500 2-3 veces al día) o 850 mg 1-2 veces al día con o después de las comidas. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ser ajustada sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. El aumento lento de la dosis puede mejorar la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

tolerancia gastrointestinal. En pacientes que reciben una dosis alta (2000 mg por día) es posible remplazar dos glafornil de 500 mg en tabletas por un glafornil de 1000 mg.

La dosis máxima diaria recomendada de Metformina es de 2550 mg en adultos tomado en tres dosis.

Si se transfiere desde otro agente antidiabético oral, discontinúe el otro agente e iniciar la metformina a la dosis indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

La metformina y la insulina se pueden usar en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina debe ser iniciada a la dosis indicada anteriormente, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Niños (10 a 16 años)

La dosis inicial habitual es de 500 mg o 850 mg una vez al día, con o después de las comidas. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ser ajustada sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Un leve aumento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina

PRESENTACION

GLAFORNIL 500 se presenta en envases de 30 comprimidos recubiertos.

GLAFORNIL 850 se presenta en envases de 30 y 60 comprimidos recubiertos.

GLAFORNIL 1000 se presenta en envases de 30 y 60 comprimidos recubiertos.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**