

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****GLAUPAX 1000 XR****METFORMINA CLORHIDRATO****COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg****LABORATORIO PASTEUR S.A.****COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

Metformina clorhidrato 1000 mg

Excipientes c.s.: **Hiprolosa**, ~~hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa~~
hipromelosa K100M, etilcelulosa, estearato de magnesio, ~~polivinilpirrolidona~~ **povidona**
K-30, laurilsulfato de sodio, goma xantana, ~~alcohol isopropílico, diclorometano~~.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA

~~Antidiabético.~~ **Fármacos hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas:**

Biguanidas.

Código ATC A10BA02

DESCRIPCIÓN:

Metformina clorhidrato es una biguanida, con efectos antihiperlipémicos, que reduce los niveles de glucosa basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por tanto no produce hipoglucemia.

MECANISMO DE ACCIÓN

Metformina clorhidrato puede actuar por tres mecanismos:

- Reducción de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y glicogenólisis.
- Aumento de la sensibilidad a la insulina a nivel muscular, mejorando su captación y utilización periférica de glucosa.
- Retardando la absorción intestinal de glucosa.

Metformina clorhidrato estimula síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la glucógeno sintetasa. De igual modo aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa ubicados en las membranas celulares (GLUT)

En humanos, independientemente de su acción sobre la glicemia, tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados, de mediano y largo plazo. También es capaz de reducir niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg****FARMACODINAMIA**

Estudios clínicos han avalado la eficacia de Metformina, demostrándose así 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 mostraron una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo con Metformina (29.8 eventos/1000 paciente-año), en comparación con la dieta (43.3 eventos/1000 paciente-año), $p = 0.0023$ y en comparación con los grupos de combinación con sulfonilurea y monoterapia con insulina (40.1 eventos/1000 paciente-año), $p = 0.0034$. Una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: Metformina 7.5 eventos/1000 paciente-año, 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-año, en comparación con dieta 20.6 eventos/1000 paciente-año ($p = 0.011$) y comparado con sulfonilurea combinada y monoterapia de insulina 18.9 eventos/1000 paciente-año ($p = 0.021$); una reducción significativa en el riesgo absoluto de infarto del miocardio: Metformina 11 eventos/1000 pacientes-año, dieta 18 eventos/1000 pacientes-año ($p = 0.01$). Para Metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, aún no se han mostrado beneficios en relación con el 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.

FARMACOCINÉTICA

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción:

Luego de una dosis oral, la absorción de Metformina se retarda significativamente en comparación con el comprimido de liberación inmediata con un T_{max} a las 7 horas (T_{max} para comprimido de liberación inmediata es de 2,5 horas)

Estudios farmacocinéticos, han revelado que en el estado estable, C_{max} y AUC no aumentan proporcionalmente a la dosis administrada. C_{max} medias de Metformina son 0,6/ 1,1/ 1,4 y 1,8 $\mu\text{g/mL}$, luego de la administración de 500, 1000, 1500 y 2000 mg diarios de una toma. El AUC luego de la administración oral única de un comprimido de liberación prolongada de 2000 mg de Metformina es similar al observado luego de la administración del comprimido de liberación inmediata de 1000 mg en dos tomas.

La variabilidad intrasujeto de C_{max} y AUC de la liberación prolongada de Metformina es comparable a la observada con los comprimidos de liberación inmediata de Metformina.

Aunque AUC disminuye un 30% al administrar el comprimido de liberación prolongada en condiciones de ayuno, la concentración plasmática peak no se modifica ni retarda en el ayuno.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**

La absorción de Metformina en los comprimidos de liberación prolongada no se ve afectada por la composición de la comica.

No se observa acumulación luego de la administración repetida de 2000 mg de Metformina, en forma de comprimidos de liberación prolongada.

Distribución:

La fijación a proteínas plasmáticas es despreciable. Metformina clorhidrato se distribuye en los eritrocitos. El peak sanguíneo es menor al peak plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos son los que con mayor probabilidad representan el comportamiento secundario de distribución. El Vd medio (volumen de distribución medio) varía entre 63-276 L.

Metabolismo:

Metformina clorhidrato se excreta sin alteración en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación:

El clearance renal de Metformina es mayor a 400 mL/min, lo que indica que Metformina es eliminada mediante filtración glomerular y secreción tubular. Luego de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando existe disfunción renal, el clearance renal disminuye en proporción al de creatinina y por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, aumentando los niveles de Metformina en el plasma.

INDICACIÓN

Como monoterapia está indicado en conjunto con la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glicémico en adultos (17 años de edad o más) con diabetes tipo 2. Puede usarse en combinación con una sulfonilurea o insulina para mejorar el control glicémico en adultos (17 años de edad o más).

CONTRAINDICACIONES

Metformina clorhidrato, no debe ser utilizada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a Metformina clorhidrato o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Desestabilización severa de la Diabetes (cetoacidosis o pre-coma)
- Insuficiencia renal o disfunción renal (aclaración de creatinina < 60 ml/min)
- Enfermedades infecciosas (ej.: infección respiratoria, urinaria)
- Después de un examen de rayos X que involucre el uso de contrastes ionizados (ej.: urografía intravenosa, angiografía)
- Enfermedad que pueda causar falta de oxígeno a tejidos (falla cardíaca, infarto reciente al miocardio, insuficiencia respiratoria, shock, infección grave).
- Insuficiencia hepática (función deteriorada del hígado)
- Diarrea persistente o severa, vómitos recurrentes
- Consumo excesivo de alcohol
- Durante la lactancia materna

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**

- Embarazo
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓNMonoterapia y combinación con otros agentes antidiabéticos orales:

Metformina XR 1000 mg debe ser tomado 1 vez al día con la cena a una dosis máxima recomendada de 2 comprimidos por día. Metformina XR 1000 mg está pensado como una terapia de mantenimiento para los pacientes tratados con 1000 mg o 2000 mg de metformina clorhidrato. En caso de cambio, la dosis diaria de Metformina XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato. En los pacientes que utilizan una dosis sobre 2000 mg de metformina por día, no se recomienda cambiar a Metformina XR. Si se desea transferir desde otro agente antidiabético oral: discontinuar el otro agente e iniciar Metformina XR en la dosis indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

Metformina e insulina pueden utilizarse en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa sanguínea. La dosis inicial usual de Metformina XR es de 500 mg 1 vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta en base a las mediciones de glucosa sanguínea.

Adulto mayor:

Debido al potencial de disfunción renal en sujetos adultos mayores, la dosis de metformina debe ajustarse en base a la función renal. Se requiere la evaluación regular de la función renal (ver Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso).

Niños:

En ausencia de datos disponibles, Metformina XR no debiera utilizarse en niños.

EFFECTOS ADVERSOS

Como con todos los medicamentos, Metformina puede causar efectos adversos.

Los siguientes efectos adversos fueron observados en estudios clínicos con pacientes de rutina. Estos se presentaron por frecuencias definidas como sigue: muy comunes: ($\geq 10\%$), comunes ($\geq 1\%$, $< 10\%$); no comunes: ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); raros ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); muy raros: ($< 0,01\%$ y casos aislados).

Muy comunes: incomodidades gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, dolor abdominal y pérdida del apetito pueden ocurrir especialmente al comienzo del tratamiento. Estos síntomas son generalmente transitorios y pueden reducirse tomando los comprimidos junto con las comidas.

Comunes: trastornos del sabor, hipoglucemia, mialgia, disnea, dolor de pecho.

Muy raros:

La acidosis láctica es una complicación muy seria que resulta del vómito, dolor abdominal con calambres musculares y/o sentimiento de malestar general con fatiga severa y que requiere de un tratamiento específico. Si esto ocurre, el médico debe aconsejar al paciente dejar de tomar Metformina inmediatamente. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**

Reacciones a la piel como eritema (piel roja), picazón o urticaria (erupción con picazón).
Desórdenes de metabolismo y nutrición: Disminución de la absorción de la vitamina B12 con reducción de los niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina. Se recomienda la consideración de dicha etiología si el paciente presenta anemia megaloblástica.

Casos aislados: desórdenes hepatobiliares, anormalidades en los ensayos de la función hepática o hepatitis que requiere la discontinuación del tratamiento.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIASAdultos**Acidosis láctica.**

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara 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 debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados, como diabetes insuficientemente 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 acidótica, dolor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Los hallazgos de laboratorio son pH sanguíneo reducido, niveles plasmáticos de lactato sobre los 5 mmol/ L y un aumento en el gap aniónico y de la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis láctica, metformina debe discontinuarse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

El médico indicará exámenes periódicos de laboratorio para determinar la glucosa en la sangre y revisará la función renal (niveles de creatinina o clearance de la creatinina) del paciente antes del inicio del tratamiento y regularmente de allí en adelante; ya que la metformina es excretada principalmente por los riñones.

Debiese tenerse especial precaución en situaciones donde la función renal puede llegar a deteriorarse, por ejemplo a edad avanzada o al inicio del tratamiento antihipertensivo o diurético y al comenzar el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos. Ciertas enfermedades o medicamentos tales como corticoides, diuréticos, agonistas beta2 (ej.: salbutamol, terbutalin) e inhibidores enzimáticos puedan causar una desestabilización de la diabetes más o menos severa.

El médico debe ser informado de cualquier tratamiento y de cualquier enfermedad infecciosa tales como influenza, infección respiratoria o urinaria.

En caso de que tenga que ser sometido a exámenes de rayos X que involucre el uso de medios de contraste ionizados, tales como urografías intravenosas o angiografías, el médico pedirá discontinuar el tratamiento con Metformina previo al tiempo que dure el examen y no reanudará el tratamiento hasta 48 horas después del examen, luego de asegurarse que sus riñones estén funcionando normalmente. Si el paciente está

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**

hospitalizado para la toma de exámenes, para un procedimiento quirúrgico o por cualquier otra razón, deberá dar aviso a su médico de que está tomando Metformina. Se le debe solicitar al paciente evitar el consumo de alcohol.

~~Niños mayores de 10 años:~~

~~Se recomienda un seguimiento del efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad especialmente en niños preadolescentes.~~

Cirugía

La metformina clorhidrato debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y, usualmente, no debe reinstituirse antes de transcurridas 48 horas, después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad.

Efecto en la habilidad para conducir y uso de maquinarias:

Si se toma solo, Metformina no causa hipoglicemia. Por lo tanto, no hay riesgo alguno al conducir o usar máquinas. Sin embargo, asociado con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, glinidas u otros agentes hipoglicémiantes) existe un riesgo potencial de presentar hipoglicemia.

Embarazo y lactancia:

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

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.

~~Durante el embarazo, el tratamiento de la diabetes se basa en la terapia de insulina.~~

~~Si usted descubre que está embarazada mientras toma Metformina, su tratamiento será reemplazado por insulina. El médico deberá realizar los cambios necesarios en el tratamiento del paciente. El médico deberá estar en conocimiento si la paciente planea estar embarazada.~~

La metformina es excretada en la leche para la lactancia de los humanos. 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.

Este medicamento está contraindicado durante la lactancia materna.

ADVERTENCIAS ESPECIALES

En caso de vómitos, dolor abdominal con calambres musculares y/o sentimiento de malestar general con fatiga severa durante el tratamiento, puede ser señal de una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg**

desestabilización seria de su diabetes (cetoacidosis diabética o acidosis láctica) que requiere de un tratamiento específico. Si esto ocurre, detenga la ingesta de Metformina inmediatamente y consulte a su doctor rápidamente. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más efectivo para eliminar el ácido láctico y la metformina de la sangre es la hemodiálisis.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Este medicamento no debe administrarse con corticoides, antiinflamatorios no esteroidales, agentes antihipertensivos de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, agonistas beta 2 (ej.: salbutamol, terbutalin), medios de contraste ionizados o medicamentos que contienen alcohol, aún cuando se trate de un medicamento de venta directa.

TOXICOLOGÍA

Los datos pre-clínicos no revelan peligros especiales para humanos en base a estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.

SOBREDOSIS

No se ha observado hipoglicemia con dosis de Metformina de hasta 85 gramos, aunque sí ha ocurrido acidosis láctica en dichas circunstancias. Una alta sobredosis o los riesgos concomitantes de Metformina pueden producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar lactato y Metformina es la hemodiálisis.

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo XX comprimidos de liberación prolongada.

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

Almacenar en un lugar seco a no más de 25°C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DEL CALOR LUZ Y HUMEDAD

NO USAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE

Venta con receta médica en establecimientos tipo A y Asistenciales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAUPAX 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg****Fabricado por:**

Saint medicaments Pvt. Ltda.
P2/4, IDA Uppal, Hiderabad-500039
Telangana ~~Andra Pradesh~~, India

Importado y distribuido por:

Laboratorio Pasteur S.A.
Ignacio Serrano 568
Concepción, Chile
02-24383100
www.lpasteur.cl

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control policy with metformin on complications in type 2 diabetes patients (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
- Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy. BMJ 1998; 317: 693-694.
- FLOREZ Jesús, Farmacología Humana. 3ª edición. Barcelona (España), MASSON, 1997
- Goodman & Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª edición. McGraw Hill, 2003.
- Folleto de información al paciente propuesto por ISP.