

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Metformina clorhidrato 1000 mg
Excipientes c.s.

INDICACIONES

- Reducción del riesgo o retraso de la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos, con sobrepeso con IGT * y / o IFG *, y / o aumento de HbA1C quienes tienen:
 - Alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 abierta (ver Propiedades farmacodinámicas) y
 - Avance hacia la diabetes mellitus tipo 2 a pesar de la implementación de un cambio de estilo de vida intenso durante 3 a 6 meses

El tratamiento con GLIFORMIN 1000 AP debe basarse en una puntuación de riesgo que incorpore medidas apropiadas de control glucémico e incluya evidencia de alto riesgo cardiovascular (ver Propiedades farmacodinámicas).

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse cuando se inicia metformina, a menos que el paciente no pueda hacerlo debido a razones médicas.

* IGT: intolerancia a la glucosa; IFG: glucosa en ayunas alterada

- Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando el manejo de la dieta y el ejercicio por sí solo no dan como resultado un control glucémico adecuado.
GLIFORMIN 1000 AP puede usarse como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales, o con insulina.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**Dosis**

Adultos con función renal normal (TFG \geq 90 ml / min)

Reducción del riesgo o retraso de la aparición de diabetes tipo 2

- La metformina solo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no hayan dado como resultado un control glucémico adecuado.
- La terapia debe iniciarse con una tableta GLIFORMIN 500 AP una vez al día con la cena.
- Después de 10 a 15 días, se recomienda el ajuste de la dosis en función de las mediciones de glucosa en sangre (los valores de OGTT y / o FPG y / o HbA1C deben estar dentro del rango normal). Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada de GLIFORMIN 1000 AP

es de 2 tabletas (2000 mg) una vez al día con la cena.

- Se recomienda controlar regularmente (cada 3-6 meses) el estado glucémico (OGTT y / o FPG y / o el valor de HbA1c), así como los factores de riesgo para evaluar si el tratamiento debe continuarse, modificarse o interrumpirse.
- También se requiere una decisión de reevaluar la terapia si el paciente implementa posteriormente mejoras en la dieta y / o el ejercicio, o si los cambios en la condición médica permitirán que sea posible aumentar las intervenciones en el estilo de vida.

Monoterapia en diabetes mellitus tipo 2 y combinación con otros agentes antidiabéticos orales:

- GLIFORMIN 1000 AP debe tomarse una vez al día con la cena a una dosis máxima recomendada de 2 tabletas por día.
- GLIFORMIN 1000 AP está diseñado como una terapia de mantenimiento para pacientes tratados actualmente con 1000 mg o 2000 mg de metformina clorhidrato. En un cambio, la dosis diaria de GLIFORMIN 1000 AP debe ser equivalente a la dosis diaria actual de metformina clorhidrato.
- En pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis superior a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a GLIFORMIN 1000 AP.
- Para los pacientes nuevos con metformina clorhidrato, la dosis inicial habitual de Metformina clorhidrato, es de 500 mg una vez al día administrada con la cena. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un incremento lento en la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal
- Si no se logra el control glucémico con una dosis diaria de GLIFORMIN 1000 AP a una dosis máxima de 2000 mg al día, entonces se debe considerar un programa de dosificación dos veces al día con ambas dosis administradas con los alimentos, en el momento de las comidas de la mañana y de la tarde. Si aún no se logra el control glucémico, los pacientes pueden cambiar a tabletas estándar de metformina clorhidrato a una dosis máxima de 3000 mg diarios.
- En caso de transferencia de otro agente antidiabético oral, la titulación debe comenzar con GLIFORMIN 500 AP antes de cambiar a GLIFORMIN 1000 AP como se indicó anteriormente

Combinación con insulina:

Metformina clorhidrato y la insulina pueden usarse en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La dosis inicial habitual de GLIFORMIN es de 500 mg una vez al día con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajusta en función de las mediciones de glucosa en sangre. Después de la titulación, se debe considerar cambiar a GLIFORMIN 1000 AP.

Ancianos

Debido al potencial de disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, la dosis de metformina debe ajustarse en función de la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal (ver Advertencias y precauciones).

No se ha establecido un beneficio en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de 75 años o más (ver Propiedades farmacodinámicas) y, por lo tanto, no se recomienda el inicio de metformina en estos pacientes (ver Advertencias y precauciones).

Insuficiencia renal

Se debe evaluar una TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contienen metformina y al menos una vez al año a partir de entonces. En pacientes con un mayor riesgo de una mayor progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, por ejemplo: cada 3-6 meses.

Ver cuadro anexo 1.

Recomendaciones para su uso en la insuficiencia renal:

- Evaluar la función renal antes de iniciar **GLIFORMIN 1000 AP** y periódicamente después, mediante la medición de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- **GLIFORMIN 1000 AP** está contraindicado en pacientes con una TFGe por debajo de 30 mL/min/1,73 m².

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado

- Suspender **GLIFORMIN 1000 AP** en el momento o antes de un procedimiento de contraste yodado en pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1,73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de obtención de imágenes; y reinicie **GLIFORMIN 1000 AP** si la función renal es estable.

Población pediátrica

En ausencia de datos disponibles, **GLIFORMIN 1000 AP** no debe usarse en niños.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a metformina o a alguno de los excipientes incluidos en la formulación (ver lista de excipientes)
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal grave (TFG <30 ml / min).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - deshidratación
 - infección severa,
 - shock
- Enfermedad que puede causar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento de una enfermedad crónica) como:
 - insuficiencia cardíaca descompensada,
 - insuficiencia respiratoria,
 - infarto de miocardio reciente,
 - shock

- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol, alcoholismo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acidosis láctica:

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, ocurre con mayor frecuencia en el empeoramiento agudo de la función renal o enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. La acumulación de metformina ocurre al empeoramiento agudo de la función renal y aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), se debe suspender temporalmente la metformina y se recomienda el contacto con un profesional de la salud.

Los medicamentos que pueden afectar gravemente la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE) deben iniciarse con precaución en pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son la ingesta excesiva de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier afección asociada con la hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica (ver Contraindicaciones e interacciones).

Los pacientes y / o cuidadores deben ser informados del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia seguidos de coma. En caso de sospecha de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son disminución del pH de la sangre (<7.35), aumento de los niveles de lactato en plasma (> 5 mmol / L) y un aumento de la brecha aniónica y la relación lactato / piruvato.

Se han reportado casos de acidosis láctica durante la post-comercialización, asociada a metformina, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia. Sin embargo, se han producido casos de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada a la metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (superior a 5 mmol/L), acidosis por anión gap (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente superiores a 5 mcg/mL. La metformina disminuye la absorción hepática de lactato aumentando los niveles sanguíneos de lactato, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con riesgo.

Si se sospecha de acidosis láctica asociada a metformina, se deben instituir medidas generales de apoyo en un entorno hospitalario, junto con la interrupción inmediata de **GLIFORMIN 500 AP**. En los pacientes tratados con **GLIFORMIN 500 AP** con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis rápida para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (clorhidrato de metformina es dializable, con un aclaramiento de hasta 170 mL/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha dado como resultado la reversión de los síntomas y la recuperación.

Educar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y si estos síntomas ocurren, instruirlos a

suspender **GLIFORMIN 500 AP** y reportar estos síntomas a un profesional de la salud.

Función renal:

La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, regularmente, ver Dosis y vía de administración.

La metformina está contraindicada en pacientes con TFG <30 ml / min y debe suspenderse temporalmente en presencia de afecciones que alteren la función renal, ver Contraindicaciones.

Insuficiencia Renal:

Los casos de acidosis láctica asociados a metformina durante la fase postcomercialización se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la metformina es sustancialmente excretada por el riñón.

- Antes de iniciar **GLIFORMIN 500 AP**, obtenga un TFGe.
- **GLIFORMIN 500 AP** está contraindicado en pacientes con un TFGe inferior a 30 mL/min/ 1,73 m². La iniciación de **GLIFORMIN 500 AP** no se recomienda en pacientes con TFGe entre 30 - 45 mL/min/1,73 m².
- Obtener la TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman **GLIFORMIN 500 AP**. En los pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, los ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.
- En pacientes que se encuentran tomando **GLIFORMIN 500 AP**, cuyo TFGe desciende por debajo de 45 mL/min/1,73 m², se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar con la terapia.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, la metformina puede usarse con un control regular de la función cardíaca y renal.

Para los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Ancianos:

Debido a los datos limitados de eficacia terapéutica en la reducción del riesgo o retraso de la diabetes tipo 2 en pacientes de 75 años y mayores, no se recomienda el inicio de metformina en estos pacientes.

Administración de agentes de contraste yodados:

La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede conducir a una nefropatía inducida por contraste, lo que resulta en la acumulación de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La metformina debe suspenderse antes o en el momento del procedimiento de imagenología y no reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre estable, ver Dosis y vía de administración e interacciones.

Cirugía:

La metformina debe suspenderse al momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La terapia puede reiniciarse no antes de 48 horas después de la cirugía o la reanudación de la nutrición oral y siempre que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre estable.

La restricción de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos o de otro tipo puede aumentar el riesgo de agotamiento de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. **GLIFORMIN 500** debe interrumpirse temporalmente mientras los pacientes tienen restricción de alimentos y de ingesta de líquidos.

Interacciones con Medicamentos:

El uso concomitante **GLIFORMIN 500** con determinados medicamentos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deterioran la función renal, producen cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos). Por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente de los pacientes.

Pacientes con 65 años o más:

El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de padecer insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Estudios Radiológicos con Contraste:

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha conducido a una disminución aguda de la función renal y a la aparición de acidosis láctica. Detener **GLIFORMIN 500** en el momento o antes de un procedimiento con contraste yodado, en pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1,73 m². En pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, insuficiencia cardíaca o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial, reevalúe la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie **GLIFORMIN 500** si la función renal es estable.

Estados Hipóxicos:

Varios casos de acidosis láctica en la fase post-comercialización asociada a la metformina ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañaba de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, sepsis y otras condiciones asociadas con hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurran tales eventos, discontinúe **GLIFORMIN 500**.

Consumo Excesivo de Alcohol:

El alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, mientras reciben **GLIFORMIN 500**.

Deterioro Hepático:

En pacientes con insuficiencia hepática se han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro del aclaramiento del lactato que resulta en altos niveles sanguíneos de lactato. Por lo tanto, evite el uso de **GLIFORMIN 500** en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Otras precauciones

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta con restricción energética.

Las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes se deben realizar regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglucemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en

combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (por ejemplo, sulfonilureas o meglitinidas).

Las cubiertas de las tabletas pueden estar presentes en las heces. Se debe informar a los pacientes que esto es normal.

INTERACCIONES

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato. Advertir a los pacientes respecto la ingesta excesiva de alcohol mientras reciben **GLIFORMIN 500 AP**.

La intoxicación por alcohol se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Agentes de contraste yodados

La metformina debe suspenderse antes o al momento del procedimiento de imagen y no reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre estable, ver Dosis y vía de administración, advertencias y precauciones.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar negativamente la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, por ejemplo: AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos de asa. Al iniciar o usar dichos productos en combinación con metformina, es necesaria una estrecha monitorización de la función renal.

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides (rutas sistémicas y locales) y simpaticomiméticos).

Es posible que se requiera un monitoreo más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento. Si es necesario, ajuste la dosis de metformina durante la terapia con el otro fármaco y tras su interrupción.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2.

Administración conjunta de metformina con

- Los inhibidores de OCT1 (como verapamilo) pueden reducir la eficacia de metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, aumentar la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, el ajuste de dosis de metformina puede considerarse como

inhibidores / inductores de OCT que pueden alterar la eficacia de metformina.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica:

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan con frecuencia una disminución del bicarbonato en suero e induce un gap no aniónico, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos **GLIFORMIN 500 AP** puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.

Medicamentos que reducen la Depuración de Metformina:

Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal (por ejemplo, fármacos catiónicos tales como cimetidina) tienen el potencial de interacción con metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal y pueden aumentar la acumulación de metformina y el riesgo de acidosis láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia con un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

Una cantidad limitada de datos sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver Propiedades farmacocinéticas).

Cuando la paciente planea quedar embarazada y durante el embarazo, se recomienda que el control de la glucemia o la diabetes no se traten con metformina. Para la diabetes, se recomienda usar insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal para reducir el riesgo de malformaciones del feto.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna humana. No se observaron efectos adversos en recién nacidos / lactantes amamantados. Sin embargo, como solo hay datos limitados disponibles, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con metformina. Se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia materna, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La metformina no afectó la fertilidad de las ratas macho o hembra cuando se administró a dosis tan altas como 600 mg / kg / día, que es aproximadamente tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos según las comparaciones del área de superficie corporal.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La monoterapia con metformina no causa hipoglucemia y, por lo tanto, no tiene ningún efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Sin embargo, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se usa metformina en combinación con otros agentes antidiabéticos (por ejemplo, sulfonilureas, insulina o meglitinidas).

REACCIONES ADVERSAS

En los datos posteriores a la comercialización y en estudios clínicos controlados, la notificación de eventos adversos en pacientes tratados con Metformina de liberación prolongada fue similar en naturaleza y gravedad a la informada en pacientes tratados con Metformina de liberación inmediata.

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir con GLIFORMIN 500 AP.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuente: > 1/10; frecuente > 1/100, <1/10; poco frecuentes > 1 / 1,000, <1/100; raro > 1 / 10,000, <1 / 1,000; muy raro <1 / 10,000.

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición.

Muy raro:

- Acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).
- Disminución de la absorción de vitamina B12 con disminución de los niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina. Se recomienda considerar dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente:

- alteración del gusto

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente:

- Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos efectos indeseables ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Un aumento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares.

Muy raro

- Informes aislados de anomalías en las pruebas de función hepática o hepatitis que se resuelven al suspender la metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Muy raro:

- Reacciones cutáneas como eritema, prurito, urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo. Se invita a los profesionales de salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a nuestro Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorios Siegfried SAC, farmacovigilancia.pe@siegfried.com.pe

SOBREDOSIS

No se ha observado hipoglucemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque en tales circunstancias se ha producido acidosis láctica. La sobredosis alta o los riesgos concomitantes de metformina pueden provocar acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Antidiabéticos orales

(A10BA02: Tracto gastrointestinal y metabolismo)

FARMACODINAMIA:

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos, que reduce la glucosa plasmática tanto basal como posprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no produce hipoglucemia.

Mecanismo de acción

La metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

- reducción de la producción de glucosa hepática al inhibir la gluconeogénesis y la glucogenólisis
- en el músculo, al aumentar la sensibilidad a la insulina, mejorar la absorción y utilización de glucosa periférica
- y retraso de la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar sobre la glucógeno sintasa.

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

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos, el principal efecto no glucémico de la metformina es la estabilidad del peso o la pérdida de peso moderada.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina de liberación inmediata tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a mediano o largo plazo: la metformina de liberación inmediata reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. No se ha demostrado una acción similar con la formulación de liberación prolongada, posiblemente debido a la administración nocturna, y puede producirse un aumento de los triglicéridos.

Eficacia clínica:

Reducción del riesgo o retraso de la diabetes mellitus tipo 2

El Programa de Prevención de Diabetes (DPP) fue un ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico en adultos que evaluaba la eficacia de una intervención intensiva de estilo de vida o metformina para prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 25 años, IMC ≥ 24 kg / m² (≥ 22 kg / m² para los asiáticoamericanos) y tolerancia a la glucosa alterada más una glucosa plasmática en ayunas de 95-125 mg / dl (o ≤ 125 mg / dl para Indios americanos). Los pacientes fueron tratados con intervención intensiva de estilo de vida, 2x850 mg de

metformina más cambio de estilo de vida estándar o placebo más cambio de estilo de vida estándar.

Los valores basales medios de los participantes de DPP (n = 3.234 durante 2,8 años) fueron 50,6 ± 10,7 años, 106,5 ± 8,3 mg / dl de glucosa en plasma en ayunas, 164,6 ± 17,0 mg / dl de glucosa en plasma dos horas después de una carga de glucosa oral, y 34.0 ± 6.7 kg / m² IMC. La intervención intensiva en el estilo de vida y la metformina redujeron significativamente el riesgo de desarrollar diabetes manifiesta en comparación con el placebo, 58% (IC 95% 48-66%) y 31% (IC 95% 17-43%), respectivamente.

La ventaja de la intervención de estilo de vida sobre la metformina fue mayor en las personas mayores.

Los pacientes que más se beneficiaron del tratamiento con metformina tenían menos de 45 años, con un IMC igual o superior a 35 kg / m², un valor basal de glucosa 2 h de 9.6-11.0 mmol / l, un valor basal de HbA1C igual o superior al 6.0% o con un historia de diabetes gestacional.

Para prevenir un caso de diabetes manifiesta durante los tres años en toda la población del DPP, 6.9 pacientes tuvieron que participar en el grupo de estilo de vida intensivo y 13.9 en el grupo de metformina. El punto de alcanzar una incidencia acumulada de diabetes igual al 50% se retrasó unos tres años en el grupo de metformina en comparación con el placebo.

El Estudio de Resultados del Programa de Prevención de Diabetes (DPPOS) es el estudio de seguimiento a largo plazo del DPP que incluye más del 87% de la población original de DPP para el seguimiento a largo plazo.

Entre los participantes de DPPOS (n = 2776), la incidencia acumulada de diabetes en el año 15 es del 62% en el grupo de placebo, 56% en el grupo de metformina y 55% en el grupo de intervención de estilo de vida intensivo. Las tasas brutas de diabetes son 7.0, 5.7 y 5.2 casos por cada 100 años de persona entre los participantes de placebo, metformina y estilo de vida intensivo, respectivamente. Las reducciones en el riesgo de diabetes fueron del 18% (cociente de riesgos (HR) 0.82, IC 95% 0.72-0.93; p = 0.001) para el grupo de metformina y 27% (HR 0.73, IC 95% 0.65-0.83; p <0.0001) para el grupo de intervención de estilo de vida intensivo, en comparación con el grupo placebo. Para un criterio de valoración microvascular agregado de nefropatía, retinopatía y neuropatía, el resultado no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento, pero entre los participantes que no habían desarrollado diabetes durante DPP / DPPOS, la prevalencia del resultado microvascular agregado fue 28% menor en comparación con aquellos que habían desarrollado diabetes (cociente de riesgos 0,72; IC del 95%: 0,63). Entre los participantes de DPPOS (n = 2776), la incidencia acumulada de diabetes en el año 15 es del 62% en el grupo de placebo, 56% en el grupo de metformina y 55 % en el grupo de intervención de estilo de vida intensivo. Las tasas brutas de diabetes son 7.0, 5.7 y 5.2 casos por cada 100 años por persona entre los participantes de placebo, metformina y estilo de vida intensivo, respectivamente. Las reducciones en el riesgo de diabetes fueron del 18% (razón de riesgo (HR) 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,93; p = 0,001) para el grupo de metformina y 27% (HR 0,73; IC del 95%: 0,65 a 0,83; p <0,0001) para el grupo de intervención de estilo de vida

intensivo, en comparación con el grupo placebo Para un agg criterio de valoración microvascular regate de nefropatía, retinopatía y neuropatía, el resultado no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento, pero entre los participantes que no habían desarrollado diabetes durante DPP / DPPOS, la prevalencia del resultado microvascular agregado fue 28% menor en comparación con aquellos que había desarrollado diabetes (cociente de riesgos 0,72; IC del 95%: 0,63 a 0,83; p <0,0001). No se dispone de datos comparativos prospectivos para metformina sobre resultados macrovasculares en pacientes con IGT y / o IFG y / o HbA1C aumentada.

Los factores de riesgo publicados para la diabetes tipo 2 incluyen: origen étnico asiático o negro, edad superior a 40 años, dislipidemia, hipertensión, obesidad o sobrepeso, edad, antecedentes familiares de diabetes de primer grado, antecedentes de diabetes mellitus gestacional y síndrome de ovario poliquístico (PCOS) .

Se debe considerar la orientación nacional actual sobre la definición de prediabetes.

Los pacientes con alto riesgo deben identificarse mediante una herramienta validada de evaluación de riesgos.

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

El estudio prospectivo aleatorizado (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de glucosa en sangre en pacientes diabéticos con sobrepeso tipo 2 tratados con metformina de liberación inmediata como terapia de primera línea después del fracaso de la dieta. El análisis de los resultados para pacientes con sobrepeso tratados con metformina después del fracaso de la dieta sola mostró:

- una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con la diabetes en el grupo de metformina (29.8 eventos / 1000 pacientes-años) versus dieta sola (43.3 eventos / 1000 pacientes-años), p = 0.0023, y versus la sulfonilurea combinada y grupos de monoterapia con insulina (40.1 eventos / 1000 pacientes-años), p = 0.0034.
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con la diabetes: metformina 7.5 eventos / 1000 pacientes-año, dieta sola 12.7 eventos / 1000 pacientes-año, p = 0.017;
- una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad general: metformina 13.5 eventos / 1000 pacientes-años versus dieta sola 20.6 eventos / 1000 pacientes-años (p = 0.011), y en comparación con los grupos combinados de sulfonilurea e insulina en monoterapia 18.9 eventos / 1000 pacientes -años (p = 0.021);
- una reducción significativa en el riesgo absoluto de infarto de miocardio: metformina 11 eventos / 1000 pacientes-año, dieta sola 18 eventos / 1000 pacientes-año (p = 0.01)

Para la metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, no se ha demostrado un beneficio con respecto al resultado clínico.

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

FARMACOCINETICA:

Absorción

Después de una dosis oral de la tableta de liberación prolongada, la absorción de metformina se retrasa significativamente en comparación con la tableta de liberación inmediata con un Tmax a las 7 horas (Tmax para la tableta de liberación inmediata es de 2.5 horas).

En estado estacionario, similar a la formulación de liberación inmediata, la C_{máx} y el AUC no se incrementan proporcionalmente a la dosis administrada. El AUC después de una administración oral única de 2000 mg de tabletas de liberación prolongada de metformina es similar al observado después de la administración de 1000 mg de tabletas de liberación inmediata de metformina b.i.d.

La variabilidad intra-sujeto de la C_{máx} y el AUC de la liberación prolongada de metformina es comparable a la observada con las tabletas de liberación inmediata de metformina.

Cuando la tableta de liberación prolongada se administra en ayunas, el AUC disminuye en un 30% (tanto C_{max} como Tmax no se ven afectadas).

La absorción de metformina de la formulación de liberación prolongada no se ve alterada por la composición de la comida.

No se observa acumulación después de la administración repetida de hasta 2000 mg de metformina como tabletas de liberación prolongada

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se divide en eritrocitos. El pico de sangre es más bajo que el pico de plasma y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El Vd medio osciló entre 63-276 L.

Metabolismo

La metformina se excreta sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

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

Cuando se altera la función renal, el aclaramiento renal disminuye en proporción al de la creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, lo que aumenta los niveles de metformina en plasma.

Características en grupos específicos de pacientes.

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no se pudo realizar una estimación confiable de la exposición sistémica a metformina en este subgrupo en comparación con los sujetos con función renal normal. Por lo tanto, la adaptación de la dosis debe realizarse según consideraciones clínicas de eficacia / tolerabilidad (ver Indicaciones).

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, reproducción de toxicidad

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Mantener el producto en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

LISTA DE EXCIPIENTES

Povidona, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, Opadry II 85 F 28751 (alcohol polivinílico, dióxido de titanio (CI 77891), polietilenglicol 3000, talco), amarillo de quinolina laca aluminica CI47005

VIDA ÚTIL

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase mediato o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

FECHA DE REVISIÓN

Octubre 2019

Importado por:
Laboratorios Siegfried S.A.C.
Telf.: (511) 622 2050
www.siegfried.com.pe
info.peru@siegfried.com.pe
Lima – Perú



Anexo 1.

GFR (mL/min)	Dosis diaria máxima total	Consideraciones adicionales
60-89	2000 mg	La reducción de la dosis puede considerarse en relación con la disminución de la función renal.
45-59	2000 mg	Deben revisarse los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver Advertencias y precauciones) antes de considerar el inicio de metformina. La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.
30-44	1000 mg	
< 30	-	Metformina está contraindicada

