

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## GLAFORNIL 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## GLAFORNIL 1000 XR

(Comprimidos de liberación prolongada 1000 mg)

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
03 JUN 2013	
N° Ref.:	MT436649/13
N° Registro:	F-17093/08
Firma Profesional:	

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

GLAFORNIL XR, comprimidos de liberación prolongada

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

METFORMINA CLORHIDRATO..... 1000 mg  
 (Equivalente a METFORMINA BASE..... 780 mg)  
 Excipientes: Estearato de Magnesio, carboximetilcelulosa e hipromelosa

**3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido de liberación prolongada, con la inscripción SR1000 en una de sus caras.

**4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS****4.1 Indicaciones terapéuticas**

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).

**4.2 Posología y método de administración**

*Monoterapia y combinación con otros agentes antidiabéticos orales*

— ~~La dosis inicial usual de GLAFORNIL 1000 XR es un comprimido una vez al día.~~

— ~~Luego de 10 a 15 días, la dosis puede ajustarse en base a las mediciones de glucosa sanguínea. Los comprimidos siempre deben administrarse durante la cena. Un leve aumento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.~~

— ~~La dosis máxima recomendada es de 2 comprimidos al día.~~

- Glaformil XR 1000 mg debe ser tomado una vez al día con la cena a una dosis máxima recomendada de dos comprimidos por día.

— ~~En pacientes que están siendo tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial de GLAFORNIL XR debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación~~

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## GLAFORNIL 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg

inmediata de metformina. En pacientes que usan 2000 mg de metformina al día no se recomienda cambiar a GLAFORNIL XR.

- Glaformil 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 Glaformil 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 Glaformil XR.
- Si se desea transferir desde otro agente antidiabético oral: discontinuar el otro agente e iniciar GLAFORNIL 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 GLAFORNIL XR es de un comprimido 500 mg una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta en base a las mediciones de glucosa sanguínea.

*Ancianos:* debido al potencial de disfunción renal en sujetos ancianos, la dosis de metformina debe ajustarse en base a la función renal. Se requiere la evaluación regular de la función renal (ver sección 4.4).

*Niños:* En ausencia de datos disponibles, GLAFORNIL XR no debiera utilizarse en niños.

**4.3 Contraindicaciones**

GLAFORNIL XR **no se debe usar** en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato o a cualquiera de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.
- Insuficiencia renal o ~~disfunción renal~~ aún si es moderada (~~este es,~~ (deficiencia de la función renal con el aumento de niveles de creatinina en la sangre o disminución de clearance de creatinina < 60 ml/min).
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
  - Deshidratación,
  - infección severa,
  - choque-Shock,
  - administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, tales como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria,
  - infarto del miocardio reciente,
  - Shock o colapso cardiovascular
  - Cirugía mayor optativa, ver sección "Advertencias y Precauciones especiales de uso".
- Insuficiencia hepática, ~~intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo~~ (deficiencia de la función del hígado).

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

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

- ~~Lactancia.~~
- Consumo excesivo de bebidas alcohólicas.

**4.4 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 (ver también sección 5.3).

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 planeando 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. 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.

**4.5. Advertencias y precauciones especiales de uso****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

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

acidosis láctica, metformina debe discontinuarse y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (ver sección 4.8).

**Función renal:**

Dado que metformina es excretada por el riñón, ~~los niveles séricos de~~ la depuración de la creatinina deben ser determinados antes de iniciar el tratamiento 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 ~~niveles séricos de~~ depuración de la creatinina ~~en el límite superior normal~~ cerca de niveles más bajos de lo normal y en sujetos ancianos.

La reducción de la función renal en ancianos es frecuente y asintomática. Se debe tener especial cuidado en situaciones en las cuales la función renal puede reducirse, por ejemplo, al iniciar una terapia antihipertensiva o terapia diurética y al iniciar una terapia con una droga antiinflamatoria no esteroideal.

**Administración de agente de contraste yodado**

Dado que la administración ~~intravascular de materiales~~ intravenosa de medios de contraste yodados en estudios radiológicos pueden producir insuficiencia renal, metformina debe discontinuarse 48 horas antes del estudio, ~~o durante su realización~~, y no reinstituirse antes de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad.

**Cirugía**

Metformina clorhidrato debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y, usualmente, no debe reinstituirse antes de transcurridas 48 horas.

**Otras precauciones:**

- Todos los pacientes ~~deben continuar~~ debieran continuar siguiendo cualquier consejo que el doctor les haya dado, incluyendo alguna su dieta ~~con una distribución regular de la ingestión de carbohidratos durante el día.~~ baja en calorías para pacientes con sobrepeso. Los ~~pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta restringida en calorías.~~ Los pacientes también deberían realizar algún ejercicio en forma regular.
- Los análisis de laboratorio usuales para el monitoreo de la diabetes deben ser realizados en forma regular.
- Metformina por sí sola nunca causa hipoglicemia; sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizarla en combinación ~~con insulina o sulfonilureas.~~ se usa combinada con insulina u otro antidiabético oral (ej. sulfonilureas o meglitinidas).
- Es normal encontrarse con la cascara de los comprimidos en las heces

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****GLAFORNIL 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg****4.6 Interacciones con otros medicamentos 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.

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

Agentes de contraste yodados

La administración intravascular intravenosa de agentes medios de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, resultando en acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

Metformina debe discontinuarse 48 horas antes de un análisis, ~~o durante su realización~~, y no reinstituirse antes de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad

**Asociaciones que requieren precaución en su uso**

Los productos medicinales con actividad hiperglicemiante intrínseca (ej Los glucocorticoides (ruta sistémica y local), beta-2-agonistas y diuréticos) ~~tienen actividad hiperglicemiante intrínseca.~~ 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.

Otras drogas que tienden a producir hiperglicemia y pueden producir una disminución del control glicémico al administrarse con Glaformil XR son los productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico y los bloqueadores de los canales de calcio.

**4.6. Embarazo y lactancia**

~~Hasta ahora no existe disponibilidad de datos epidemiológicos relevantes. Estudios en animales no indican efectos dañinos en relación al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal (ver también sección 5.3).~~

~~Cuando una paciente está planificando quedar embarazada o durante un embarazo, la diabetes no debe ser tratada con metformina, pero se debe utilizar insulina para mantener los niveles de glucosa sanguínea lo más cercanos a los normales que sea posible, para así reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa sanguínea.~~

~~Metformina es excretada en la leche de ratas en período de lactancia. No existe disponibilidad de datos similares en humanos, por lo que debe tomarse la decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar metformina, considerando la importancia del compuesto para la madre.~~

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****GLAFORNIL 1000 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 1000 mg****4.7. Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria**

La monoterapia con GLAFORNIL XR 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, repaglinida meglitinidas).

**4.8. Efectos no deseados**

- 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.
- Sabor metálico (3%) es común
- Eritema leve, urticaria, prurito se ha registrado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de dichos efectos se considera como muy raro (<0,01%)
- 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%).
- Acidosis láctica es muy rara (0,02 casos/1000 paciente-años) (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso).
- Anormalidades en la función del hígado o hepatitis son muy raras (<0.01%) y se resuelven con la discontinuación de metformina.

~~Se han reportado casos aislados de anormalidades en los test hepáticos o hepatitis.~~

**4.9. Sobredosis**

No se ha observado hipoglicemia con dosis de metformina de hasta 85 g, 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.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1. Propiedades farmacodinámicas****ANTIDIABÉTICOS ORALES**

Metformina es una biguanida con efectos antihiperглиcemiantes que reduce 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:

- (1) reducción de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glicogenólisis
- (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 sintasa de glucógeno.

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

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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

En humanos, independientemente de su acción sobre la glicemia, metformina 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: metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Sin embargo, durante los estudios clínicos no se han observado reducciones en el colesterol ni triglicéridos con GLAFORNIL XR.

**Eficacia clínica :**

El estudio prospectivo aleatorio 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 mostraron:

- 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.

**5.2. Propiedades farmacocinéticas****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).

En 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 en una toma. El AUC luego de una 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 de metformina en dos tomas.

La variabilidad intrasujeto de  $C_{max}$  y AUC de la liberación prolongada de metformina es comparable a la observada con el comprimido 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 por el ayuno.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****GLAFORNIL 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 comida.

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

**DISTRIBUCIÓN**

La fijación a proteínas plasmáticas es despreciable. GLAFORNIL XR 1000 se distribuye en los eritrocitos. El peak sanguíneo es menor al peak plasmático y aparece a aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos son los que con mayor probabilidad representan el compartimiento secundario de distribución. El Vd medio (Volumen de distribución medio) varía entre 63-276 L.

**METABOLISMO**

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

**ELIMINACIÓN**

El aclaramiento renal de metformina es > 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 aclaramiento 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.

**5.3. Datos de seguridad preclínicos**

Los datos preclínicos no revelan peligros especiales para humano en base a estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinógeno, toxicidad reproductiva

**6. CARACTERÍSTICAS FARMACEÚTICAS****6.2. Incompatibilidades**

Ninguna

**6.3. Período de eficacia**

36 meses, almacenado bajo 25°C

**6.4. Naturaleza y contenido del envase**

Envase de cartón con xx comprimidos en blister (PVC/PVDC/Aluminio)

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

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