

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

(METFORMINA CLORHIDRATO)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS	
27 DIC 2018	
N° Ref.:	MT1068752/18
N° Registro:	F-18346/15
Firma Profesional:	

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

GLUCOPHAGE 500 XR comprimidos de liberación prolongada 500 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Liberación prolongada contiene:

Metformina Clorhidrato.....500 mg

Excipientes *Incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario***3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido de liberación prolongada

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 con diabetes tipo 2.

Puede utilizarse concomitantemente con una sulfonilurea o insulina para mejorar el control glicémico en adultos.

4.2 Posología y método de administración*Monoterapia y combinación con otros agentes antidiabéticos orales*

- La dosis inicial usual 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. La dosis máxima recomendada es de 4 comprimidos al día.
- En pacientes que están siendo tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial de GLUCOPHAGE XR debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación inmediata de metformina.
- Si se desea transferir desde otro agente antidiabético oral: discontinuar el otro agente e iniciar GLUCOPHAGE 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 GLUCOPHAGE XR es de un comprimido una vez

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg**

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 "Advertencias y precauciones especiales de uso").

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

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina se puede usar en pacientes con insuficiencia renal moderada estadio 3 (clearance de creatinina entre 30 y 59 mL / min) o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 30 y 59 mL/min/1,73 m², solo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosificación:

La dosis inicial es de 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día.

La función renal debe ser monitoreada estrechamente:

- Cada 3 – 6 meses en los pacientes con clearance de creatinina entre 45 y 59 mL/min o TFGe entre 45 y 59 mL/min/1.73 m².
- Cada 3 meses en pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 44 mL/min o TFGe entre 30 y 44 mL/min/1.73 m².

Si el clearance de creatinina o TFGe cae por debajo de 30 mL / min o < 30 mL/min/1,73 m², respectivamente, metformina debe interrumpirse inmediatamente.

Pacientes Mayores

Debido al potencial de falla renal en los sujetos mayores, la dosis de metformina se debe ajustar cuidadosamente basándose en los parámetros de función renal. Se requiere evaluación regular de la función renal.

4.3 CONTRAINDICACIONES

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

- Hipersensibilidad a metformina clorhidrato o a cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia hepática-(deficiencia de la función del hígado).
- Enfermedad aguda, agravamiento o enfermedad crónica que pueda causar hipoxia tisular, tales como:
 - Insuficiencia cardíaca congestiva inestable o Insuficiencia respiratoria
 - Infarto reciente al miocardio
 - Shock o colapso cardiovascular
 - Cirugía mayor optativa, ver sección "Advertencias y Precauciones especiales de uso".

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Embarazo.
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor a 30 mL/min o TFGe menor a 30 mL/min/1,73 m²)
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección severa o shock.

La administración intravascular de medios de contraste yodados en exámenes radiodiagnósticos puede conducir a insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a una acidosis láctica. Por lo tanto, metformina debe suspenderse 48 horas antes del examen y puede reanudarse hasta 48 horas después, y solo después de que la función renal haya sido re-evaluada y no se ha deteriorado aún más.

Metformina debe suspenderse 48 horas antes de la cirugía mayor electiva y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y solo después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal.

4.4 EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada a un aumento en el riesgo de anomalías congénitas y con mortalidad perinatal.

Estudios en animales no indican efectos con respecto al 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 sanguínea 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. 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 lactante.

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). Factores de riesgo asociados incluyen a la diabetes mal

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca descompensada, infarto agudo al miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs), (ver también sección "Contraindicaciones")

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección "Contraindicaciones"), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como hipertensivos, diuréticos o NSAIDs)

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico:

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. En caso de acidosis láctica, el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (ver sección "Sobredosis").

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Metformina debe ser inmediatamente discontinuada, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de metformina debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Función renal:

Dado que metformina es excretada por los riñones, se recomienda que el clearance de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o TFGe se deben determinar antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, en forma regular:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con clearance de creatinina entre 45 y 59 mL/min o TFGe entre 45 y 59 mL/min/1,73 m² y en pacientes ancianos.
- Al menos cada tres meses en pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 44 mL/min o TFGe entre 30 y 44 mL/min/1.73m².

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg**

En caso de clearance de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o TFGe esté por debajo de 30 mL/min/1,73 m², respectivamente, metformina está contraindicada (ver sección contraindicaciones)

La función renal disminuida es frecuente y asintomática en ancianos. Se requiere precaución especial en situaciones en las que la función renal pueda estar agudamente alterada, por ejemplo debido a deshidratación (diarrea grave o prolongada o vómitos) o al inicio de un tratamiento con drogas que pueden dañar agudamente la función renal (tales como hipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser descontinuada inmediata al menos temporalmente hasta que la situación se aclare.

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.

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

Administración del medio de contraste yodado

Dado que la administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos pueden producir insuficiencia renal, metformina debe ser discontinuada 48 horas y no reanudar hasta de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y considerarse normal.

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.

Otras precauciones:

- Todos 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.
- Metformina por sí sola nunca causa hipoglicemia; sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizarla en combinación con insulina u otro antidiabético oral (ej. sulfonilureas o meglitinidas).
- Los análisis de laboratorio normales para el monitoreo de la diabetes debe ser realizado en forma regular.
- Es normal encontrarse con la cubierta de los comprimidos en las heces. Se recomienda que los pacientes sean informados de que esto es normal.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

4.6 INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Combinaciones no recomendadasAlcohol

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.

Medios 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 de un análisis y no reinstituirse antes de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad.

Combinaciones que requieren precaución en su uso

Medicamentos con actividad hiperglicemiante intrínseca (por ejemplo, los glucocorticoides y tetracosáctidos [rutas sistémicas y locales], agonista beta-2, danazol y la clorpromazina en altas dosis de 100 mg por día, diuréticos): Puede ser necesario monitorear la glucosa en la sangre de forma más frecuente, especialmente al comienzo del tratamiento. Si es necesario, se debe ajustar la dosis de metformina durante el tratamiento con el medicamento en cuestión y tras su suspensión.

Diuréticos, especialmente los diuréticos de asa, pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal (además de su efecto hiperglicemiante intrínseco, ver más arriba).

Transportadores de cationes orgánicos (OCT):

Metformina es un sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.

La coadministración de metformina con:

- Sustratos/inhibidores de OCT1 (como verapamilo) podría reducir la eficacia de la metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicin) podría aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia.
- Sustratos/inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, declatasvir, vandetanib) podría disminuir la eliminación renal de metformina y por lo tanto conducir a un aumento de la concentración en plasma de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando estas drogas se coadministren con metformina y un ajuste de dosis puede ser considerado, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

4.7 EFECTOS EN LA HABILIDAD DE MANEJAR Y UTILIZAR MAQUINARIA

La monoterapia con GLUCOPHAGE 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 y meglitinidas).

4.7 EFECTOS NO DESEADOS

- **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.
- **Trastornos sistema nervioso:** Sabor metálico (3%) es común.
- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:** reacción en piel tal como Eritema, urticaria, prurito 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 «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.

4.9 SOBREDOSIS

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

Clasificación ATC: Biguanidas

(Código ATC: A10BA02: (Tracto gastrointestinal y metabolismo)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

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

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).

En estudios clínicos, el uso de la metformina fue asociado ya sea a un peso corporal estable o a una pérdida de peso moderada.

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 GLUCOPHAGE 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 demostrado 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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg****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 Tmax a las 7 horas (Tmax para comprimido de liberación inmediata es de 2,5 horas).

En estado estable, Cmax y AUC no aumentan proporcionalmente a la dosis administrada. Cmax medias de metformina son 0,6 / 1,1 / 1,4 y 1,8 µg/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 Cmax 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.

La absorción de metformina no es prolongada 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 insignificante. Metformina se divide en eritrocitos. El peak sanguíneo es menor al peak plasmático y aparece a aproximadamente el mismo tiempo. Los glóbulos rojos son los que con mayor probabilidad representen el compartimento secundario de distribución. El Vd medio varía entre 63-276 L.

METABOLISMO

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

ELIMINACIÓN

La depuración 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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOPHAGE 500 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Período de eficacia

Según lo autorizado en el registro sanitario.

6.4. Naturaleza y contenido del envase

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

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