

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GLISULIN® 500 XR (Clorhidrato de metformina)
Forma farmacéutica:	Tableta de liberación prolongada
Fortaleza:	500 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas de liberación prolongada cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	MERCK S.A., Mixco, República de Guatemala.
Fabricante, país:	1. MERCK SANTÉ S.A.S., Semoy, Francia. Producto terminado 2. MERCK S.A. BRASIL, Rio de Janeiro, Brasil. Fabricante alterno 3. FARMAQUILA S.A., Guatemala, República de Guatemala. Acondicionador
Número de Registro Sanitario:	M-11-084-A10
Fecha de Inscripción:	18 de mayo de 2011.
Composición:	Cada tableta de liberación prolongada contiene: Clorhidrato de metformina 500,0 mg
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones Terapéuticas:

Para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando la dieta y el ejercicio no resultan en un control glicémico adecuado Glisulin puede usarse como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales, o con insulina. Se ha demostrado una reducción de las complicaciones diabéticas en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso tratados con metformina como terapia de primera línea, después que falla la dieta.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.

Cetoacidosis diabética, pre-coma diabético.

Insuficiencia renal o disfunción renal (Ej. Niveles de creatinina sérica > 1.35 mcg/dL en hombres y > 1.10 mcg/dL en mujeres).

Condiciones agudas con el potencial para alterar la función renal como:

Deshidratación.

Infección severa.

Shock.

Administración intravascular de medios de contraste yodados.

Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como:

Insuficiencia cardíaca o respiratoria.

Infarto al miocardio reciente.

Shock.

Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

Lactancia.

Precauciones:

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero seria (alta mortalidad en la ausencia de tratamiento rápido) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina.

Han ocurrido casos de acidosis láctica reportados en pacientes tratados con metformina principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal grave. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse por medio de la evaluación de otros factores de riesgo asociados, como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia.

Diagnóstico: la acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal o hipotermia seguido por coma. Los resultados de laboratorio de diagnóstico son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato sérico arriba de 5 mmol/L y aumento en la brecha aniónica y tasa lactato/piruvato. Si existe sospecha de acidosis metabólica, deberá suspenderse la metformina y el paciente deberá ser hospitalizado inmediatamente.

Función renal: como la metformina se excreta por el riñón, los niveles de creatinina sérica deberán determinarse antes de iniciar el tratamiento y posteriormente en forma regular.

Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal.

Por lo menos de dos a cuatro veces por año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite superior de lo normal y en pacientes ancianos.

La función renal disminuida en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Deberá tenerse especial cuidado en situaciones cuando la función renal puede deteriorarse, por ejemplo cuando se inicia la terapia antihipertensiva o terapia diurética y cuando se inicia la terapia con AINES.

Administración de medios de contraste yodados: como la administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos puede llevar a una insuficiencia renal, la metformina deberá discontinuarse antes de, o en el momento de análisis y no reinstituirse sino hasta 48 horas después y solamente hasta que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado normal.

Otras precauciones: todos los pacientes deberán continuar su dieta con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deberán continuar su dieta restringida de calorías.

Las pruebas de laboratorio usuales para control de diabéticos deberán realizarse regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se aconseja precaución cuando se usa en combinación con insulina o sulfonilureas.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

El clorhidrato de metformina deberá discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y no deberá iniciarse antes de 48 horas después de la misma.

La metformina deberá discontinuarse antes de, o en el momento de análisis y no reinstituirse sino hasta 48 horas después y solamente hasta que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado normal.

Efectos indeseables:

Síntomas gastrointestinales tales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito se presentan con una incidencia del 10%. Estos ocurren más frecuentemente durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenir estos síntomas gastrointestinales, se recomienda que la metformina sea tomada en 2 ó 3 dosis diarias durante o después de las comidas. Una leve disminución de la dosis puede también mejorar la tolerancia gastrointestinal.

Sabor metálico (3%).

Se ha reportado eritema leve en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de dichos efectos ha sido relacionada como muy rara (< 0.01%).

Se ha observado disminución de la absorción de la vitamina B₁₂ con disminución de los niveles séricos en pacientes tratados a largo plazo con metformina y generalmente parece no tener importancia clínica (< 0.01%).

Acidosis láctica (0.03 casos por cada 1000 paciente-año) es muy rara.

Posología y modo de administración:

Monoterapia y combinación con otros agentes antidiabéticos orales:

La dosis usual es iniciando el tratamiento con una tableta diaria.

Después de 12 a 15 días la dosis debe ser ajustada en base a las medidas de glucosa en la sangre. Las tabletas deben ser administradas siempre durante el desayuno. Un incremento lento en la dosis puede afectar la tolerancia gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 4 tabletas.

En pacientes actualmente tratados con Metformina, la dosis inicial de Glisulin XR debería ser equivalente a la dosis de metformina.

Si la transferencia a otro agente oral antidiabético se quisiera realizar, se debe discontinuar el otro agente e iniciar la dosis de 1 tableta diaria de Glisulin XR.

Combinación con insulina: la metformina y la insulina pueden usarse en terapia de combinación para lograr mejor control de la glucosa sanguínea. La dosis usual de inicio de Glisulin XR es de una tableta diaria, mientras que la dosis de insulina se ajusta con base a las mediciones de la glucosa sanguínea.

Ancianos: debido al potencial para una función renal disminuida en personas ancianas, la dosis de metformina debería ajustarse con base a la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal.

Niños: puede ser utilizada en niños mayores de 10 años, con padecimiento de diabetes mellitus tipo 2.

Interacciones e incompatibilidades poco aconsejables:

Alcohol: riesgo incrementado de acidosis láctica en intoxicación alcohólica aguda, particularmente en caso de: Ayuno o desnutrición e Insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contienen alcohol.

Medios de contraste yodados: la administración intravascular de medios de contraste yodados puede llevar a una insuficiencia renal, resultado en acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

Asociaciones que requieren precauciones para su uso: los glucocorticoides (vía local o sistémica), los beta-2-agonistas y los diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Informar al paciente y realizar controles de glucosa sanguínea más frecuentes, especialmente al inicio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante la terapia con el otro medicamento y al discontinuarse.

Los inhibidores de la ECA pueden disminuir los niveles de glucosa sanguínea. Si es necesario, ajustar la dosis del medicamento antidiabético durante la terapia con los otros medicamentos y al discontinuarse.

La metformina potencializa el efecto de los anticoagulantes y de los fibrinolíticos.

Uso en embarazo y lactancia:

A la fecha, no hay información epidemiológica relevante disponible. Estudios en animales no indican efectos dañinos con respecto a embarazo, desarrollo embrional o fetal, desarrollo del parto o postnatal.

Cuando la paciente planea un embarazo y durante el embarazo, la diabetes no deberá tratarse con metformina sino deberá usarse insulina para mantener los niveles de glucosa sanguínea tan cerca de lo normal como sea posible para disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles de glucosa sanguínea anormales.

La metformina se excreta en la leche de las ratas lactantes. No hay disponibilidad de información similar en humanos y debe decidirse si se discontinúa la lactancia o se discontinúa la metformina.

Tomando en consideración la importancia del compuesto para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias:

La monoterapia con Glisulin XR no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto en la habilidad de conducir y usar maquinaria.

Sin embargo, los pacientes deberán ser alertados por el riesgo de hipoglicemia cuando se usa metformina en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

Sobredosis:

No se ha observado hipoglicemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque ha ocurrido acidosis láctica en dichas circunstancias. Sobredosificación alta o riesgos concomitantes de metformina pueden causar acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en hospital. El método más efectivo para remover el lactato y la metformina es hemodiálisis.

Propiedades Farmacodinámicas:

La metformina es una biguanida con efectos antihiperglicémicos, que disminuye la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglicemia.

La metformina puede actuar por tres mecanismos:

Reducción de la producción de glucosa hepática por medio de la inhibición de la gluconeogénesis y glicogenólisis.

En el músculo, por medio de aumento de la sensibilidad a la insulina, mejorando el ingreso y utilización de la glucosa periférica.

Y retraso en la absorción de la glucosa intestinal.

En humanos, independientemente de su acción en la glicemia, la metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Esto se ha demostrado con dosis terapéuticas

en estudios clínicos controlados de medio y largo plazo; la metformina reduce los niveles del colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos).

Propiedades Farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: después de una dosis oral de metformina la T_{max} se alcanza en 2.5 horas. La biodisponibilidad absoluta de una tableta 500 y 850 mg de metformina es de aproximadamente 50-60% en personas saludables. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue de 20-30%.

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

A dosis usuales de metformina y horarios de dosificación, las concentraciones de plasma en estado estable se alcanzan dentro de las 24 a 48 horas y generalmente son menores a 1 mcg/mL. En pruebas clínicas controladas, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no excedieron de 4 mcg, aún con dosis máximas.

Los alimentos disminuyen el grado y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Después de la administración de una dosis de 850 mg, se observó una disminución del 40% de la concentración del pico plasmático, un 25% de disminución en la AUC (área bajo la curva) y una prolongación de tiempo de 35 minutos en la concentración del pico plasmático. La importancia clínica de estas disminuciones no se conoce.

Distribución: la unión de la proteína plasmática es insignificante. La metformina se distribuye en los eritrocitos. El pico sanguíneo es menor que el pico plasmático y aparece casi al mismo tiempo. Las células sanguíneas rojas probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El promedio de volumen de distribución (VD) osciló entre 63-276 L.

Metabolismo: metformina se excreta sin cambio en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación: la depuración renal de metformina es mayor de 440 mL/min, indicando que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la eliminación terminal aparente de vida media es de aproximadamente 6.5 horas.

Cuando se deteriora la función renal, la depuración renal disminuye en proporción a la de la creatinina y así la eliminación y vida media se prolongan, llevando a un incremento en los niveles de metformina en el plasma.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación / revisión del texto: 30 de abril de 2015.