



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METFORMINA - GLIBENCLAMIDA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para reducir la glucosa en sangre, excl. insulinas. Metformina y sulfonilúreas.

Código ATC: A10BD02.

3.1. Farmacodinamia

Glibenclamida

Como otras sulfonilúreas, la glibenclamida cierra los canales de potasio dependientes de ATP (KATP) de las células β pancreáticas. La estabilización de la salida de potasio produce la despolarización de la membrana de las células β y la activación de los canales de calcio de tipo L. El flujo de calcio que entra en las células pancreáticas, estimula la secreción de insulina.

Tanto en individuos sanos, como en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II), la glibenclamida disminuye la concentración sérica de glucosa al estimular la liberación de insulina de las células beta del páncreas. Este efecto se realiza en interacción con la glucosa (mejoría de la respuesta de las células beta al estímulo fisiológico de la glucosa).

La glibenclamida también posee efectos extrapancreáticos, tales como: reducción de la producción hepática de glucosa y aumento de la capacidad de unión y de respuesta de la insulina en los tejidos periféricos. Así mismo, glibenclamida posee una acción diurética leve y aumenta el aclaramiento hídrico.

Metformina

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

- Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis.
- En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa.

La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta hoy.

En estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos.

Clínicamente se ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2.

En diabetes del tipo 1, se ha utilizado la combinación de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se han establecido formalmente los beneficios clínicos de esta combinación.

3.2. Farmacocinética

Glibenclamida

Absorción/Distribución

La glibenclamida se absorbe rápidamente, tras la administración oral. La ingesta de alimento no influye en la absorción.

La biodisponibilidad es del 70% aproximadamente. Al cabo de 2 a 4 horas, se alcanza la concentración sérica máxima. La vida media sérica tras la administración oral es de 2 a 5 horas y tras la administración intravenosa, es aproximadamente de 2 horas. Aunque algunos estudios sugieren que, en pacientes diabéticos, la vida media puede ser más prolongada, entre 8 a 10 horas. La glibenclamida no se acumula en el organismo.

La unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%.

Biotransformación

La glibenclamida se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450. Las isoformas implicadas, son CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

El metabolito principal es la 4-trans-hidroxiglibenclamida, le sigue la 3-cis-hidroxiglibenclamida, ambos contribuyen al efecto hipoglucemiante.

Eliminación

La excreción de los metabolitos tiene lugar por vía urinaria y biliar, aproximadamente a partes iguales, y se completa a las 45 a 72 horas. En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la excreción biliar, proporcional a la gravedad de la insuficiencia renal.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Metformina

Absorción

Tras la administración por vía oral de un comprimido de metformina clorhidrato, la absorción es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se alcanza aproximadamente en 2,5 horas ($T_{m\acute{a}x}$) y la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20 - 30%.

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg es aproximadamente del 50 al 60% en sujetos sanos.

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre las 24 y 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/mL.

Los alimentos reducen y retrasan ligeramente la absorción de metformina.

La metformina en polvo para solución oral mostró ser bioequivalente al comprimido con respecto a la ($C_{m\acute{a}x}$) y al AUC en presencia de alimento en sujetos sanos.

Distribución

La metformina se difunde por los eritrocitos. El volumen medio de distribución (V_d) osciló entre 63 y 276 L. La unión a las proteínas plasmáticas es baja.

Biotransformación

No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la metformina es > 400 mL/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras una dosis oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas.

Con la función renal esté alterada, disminuye el aclaramiento renal de metformina proporcionalmente al de creatinina, lo que prolonga la vida media de eliminación, ocasionando un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Tras una dosis única de hidrocloreuro de metformina de 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Glibenclamida

En los estudios de teratogenicidad en ratas y conejos tras la administración de dosis muy altas de glibenclamida (cien veces la dosis terapéutica diaria máxima) en la fase de organogénesis se observaron lesiones embriotóxicas (malformaciones oculares). Estas lesiones fueron interpretadas como consecuencia del descenso excesivo de los niveles de glucosa en sangre y pudieron también ser causadas por la hipoglucemia inducida por insulina. Se han descrito deformaciones de los huesos de las extremidades en las crías tras la administración de dosis muy elevadas de glibenclamida a ratas durante la gestación o la lactancia. Estos hallazgos se consideran efectos peri y/o postnatales.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Dosis excesivamente altas en conejos, produjeron la muerte fetal intrauterina y abortos. Existen resultados contradictorios con respecto a un aumento de la incidencia de muerte embriofetal intrauterina tras la administración de dosis extremadamente altas a ratas y ratones.

En niños de mujeres tratadas con glibenclamida durante el embarazo, se han observado malformaciones congénitas, cuya incidencia está incrementada en casos de diabetes no bien controlada, independientemente del tipo de medicación.

Glibenclamida no mostro potencial mutagénico ni oncogénico.

Metformina

Los estudios llevados a cabo sobre seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción, no mostraron riesgos para los seres humanos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, como reemplazo de la terapia previa con la combinación, en aquellos pacientes con glicemia estable y bien controlada.

5. POSOLOGÍA

5.1. Dosis

Adultos

500 mg metformina - 2,5 mg a 5 mg glibenclamida cada 8 o 12 horas.

5.2. Dosis máxima

1500 mg/día metformina - 7,5 mg/día a 15 mg/día glibenclamida.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal/hepática

En estos pacientes el riesgo de hipoglucemia es mayor, no se recomienda su uso.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La dosificación del producto combinado se debe ajustar dependiendo de los parámetros de la función renal y deben realizarse controles regulares de dicha función.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso.

Pacientes con riesgo de hipoglucemia

Hiponutridos o malnutridos, con patologías endocrinas graves o mal compensadas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenocorticotropa), finalización de un



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

tratamiento con corticosteroides prolongado y/o a dosis elevadas, vasculopatía grave (enfermedad coronaria grave, patología carotídea grave, enfermedad vascular difusa). Se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis mínima posible.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

El tratamiento deberá iniciarse con una dosis del producto combinado equivalente, a la dosis individual previa de metformina y de glibenclamida; siendo la dosis gradualmente aumentada dependiendo de los parámetros glucémicos. Es generalmente un tratamiento de larga duración. La dosificación deberá ajustarse cada 2 o más semanas con incrementos no mayores de 500 mg - 2,5 mg de metformina - glibenclamida, dependiendo de los valores de la glicemia.

Los comprimidos deben administrarse con las comidas. El régimen de dosificación debería ajustarse de acuerdo a los hábitos alimenticios individuales. Sin embargo, cualquier administración debe acompañarse con una comida con un contenido suficientemente alto de carbohidratos, para prevenir el inicio de los episodios de hipoglicemia.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia según Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con glibenclamida

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trombocitopenia leve o grave (púrpura).

Muy raras: Anemia hemolítica inmune, deficiencia de la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia aplásica, eritrocitopenia, leucopenia, pancitopenia, crisis de porfiria.

Trastornos del sistema inmunitario

Muy raras: Shock, vasculitis alérgica, urticaria.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipoglicemia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Trastornos visuales transitorios.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Náusea, vómito, plenitud epigástrica, dolor abdominal, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Elevación de los niveles de enzimas hepáticas, colestasis, ictericia, hepatitis, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, en forma de prurito o erupciones cutáneas, fotosensibilidad cutánea.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Hiponatremia.

Relacionadas con metformina

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Leucopenia, trombocitopenia.

Muy raras: Agranulocitosis, anemia hemolítica, aplasia medular, pancitopenia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: Acidosis láctica.

El uso de metformina durante periodos largos reduce la absorción y los niveles en suero de la vitamina B12, considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Trastornos gastrointestinales como náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: Hepatitis, que se resuelve al suspender el tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Eritema, prurito, urticaria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Exploraciones complementarias

Muy raras: Alteración de pruebas hepáticas.

Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <https://inhrr.gob.ve>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No es recomendable el uso conjunto del producto combinado con miconazol, fenilbutasona, corticosteroides, Agonistas beta 2, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bosentán, porque aumenta el riesgo de aparición de hipoglucemia o incluso el coma hipoglucémico.

Con el uso conjunto del compuesto y alcohol, se produce el efecto antabuse, se genera hipoglucemia y se puede favorecer la aparición de coma hipoglucémico.

La combinación de metformina y diuréticos de asa, puede provocar acidosis láctica. Todos los beta-bloqueantes aumentan la incidencia y severidad de hipoglucemia.

El fluconazol aumenta la vida media de la sulfonilúrea con posible aparición de hipoglucemia.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con otro fármaco.

El reemplazo de la insulina debe hacerse lentamente, su empleo no excluye el régimen dietético.

No es sustituto de la insulina ni puede ser empleada en todas las formas de diabetes.

La combinación de metformina y glibenclamida no debe ser utilizada en pacientes que ingieren importantes cantidades de alcohol, tampoco en casos de hemorragias, septicemias, insuficiencia cardíaca o respiratoria, obstrucción vascular, estado de choque o con insuficiencia renal o hepática, pues todas estas condiciones aumentan el riesgo de que se produzca acidosis láctica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Tampoco deberá utilizarse en pacientes con insuficiencia hepatocelular e intoxicación alcohólica aguda.

La acidosis láctica es una rara pero grave complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con glibenclamida-metformina; cuando se produce, es mortal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus y cuando hay hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia.

Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto la enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en el contexto de múltiples problemas concomitantes médico/quirúrgicos y múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica puede, por lo tanto, reducirse significativamente mediante la supervisión periódica de la función renal en pacientes que toman metformina y por el uso de la dosis mínima eficaz de metformina. En particular, el tratamiento de las personas de edad debe ir acompañado de una cuidadosa monitorización de la función renal.

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) puede producir anemia hemolítica. Debido a que glibenclamida-metformina pertenece a la clase de agentes sulfonilurea, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y una alternativa no sulfonilurea debe ser considerada.

Estudios de contraste intravascular con materiales yodados puede conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes tratados con metformina. Por lo tanto, en pacientes en los que se prevé dicho estudio, glibenclamida-metformina se debe interrumpir temporalmente durante o antes del procedimiento, y durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reanudarse solo después de que

El tratamiento con glibenclamida-metformina no debe iniciarse en pacientes ≥ 80 años de edad a menos que la medición del aclaramiento de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, ya que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Además, este medicamento debería ser rápidamente retenido en la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que la insuficiencia hepática puede limitar significativamente la capacidad de despejar el lactato, glibenclamida-metformina generalmente debería evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Vigilancia de la función renal antes y durante el tratamiento; vigilancia de la glicosuria y la glucemia durante el tratamiento. En caso de presentar síntomas como dolor abdominal, vómito, hiperventilación, náuseas y malestar general, esta situación debe ser reportada de inmediato al médico.

Pacientes con enfermedades mitocondriales conocidas o probables

La metformina no se recomienda en pacientes que padezcan una enfermedad mitocondrial conocida, como el síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares) o la diabetes y sordera de herencia materna (MIDD), debido al riesgo de agudización de la acidosis láctica y de complicaciones neurológicas que podrían empeorar la enfermedad.

En caso de presentar signos y síntomas que sugieran un síndrome de MELAS o una MIDD, el tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met) debe suspenderse de inmediato y se debe realizar una evaluación diagnóstica sin demora.

8.2. Embarazo

Cuando la diabetes (gestacional o permanente) está descontrolada, aumenta el riesgo de anomalías congénitas y de mortalidad perinatal. Estudios en animales, no han mostrado actividad teratogénica con metformina ni con glibenclamida, sin embargo no debe usarse esta combinación a dosis fijas durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

La metformina se excreta por la leche en ratas lactantes. En humanos, en ausencia de datos relativos al paso de metformina y glibenclamida a la leche materna, y teniendo en cuenta el riesgo de hipoglicemia neonatal, esta combinación está contraindicada en el periodo de lactancia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre esta combinación.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada a consecuencia de episodios hipo- o hiper- glucémicos, especialmente al principio del tratamiento, cuando ha habido cambios, o cuando glibenclamida - metformina no se toma regularmente. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son de especial importancia (por ej. conducir automóviles o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que adopten las precauciones necesarias para evitar la hipoglucemia mientras conducen.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la metformina o a la glibenclamida u otra sulfonilúrea.

Acidosis de cualquier etiología.

Insuficiencia renal y/o hepática.

Discrasias sanguíneas (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica).

Ictericia.

Diabetes tipo I.

Porfiria.

Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis con este producto puede precipitar una hipoglicemia severa, acidosis láctica, la cual es una emergencia médica.

10.2. Tratamiento

En caso de presentarse hipoglicemia o acidosis láctica, se debe hospitalizar al paciente. El tratamiento más efectivo es remover el lactato y la metformina mediante hemodiálisis, la glibenclamida no se elimina por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGÍA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de presentar temblor, sudoración, visión borrosa y debilidad, suspenda el producto y consulte al médico.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCIÓN FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

Agosto de 2025