



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO (DCI)

METFORMINA – GLIBENCLAMIDA

2. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Biguanidas y sulfonamidas asociadas, **Código ATC:** A10BD02

3.1. Farmacodinamia

Glibenclamida

Como otras sulfonilureas, 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

Mecanismo de acción

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 glucogenólisis.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.
- Y 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 niveles de 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

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%.

La glibenclamida se metaboliza en el hígado por el citocromo P450. Las isoformas implicadas, son las 2C9, 2C19 y 3A4.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

La excreción de los metabolitos tiene lugar por las vías urinaria y biliar, aproximadamente a partes iguales por cada vía, 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.

Metformina

Absorción

Tras la administración por vía oral de un comprimido de clorhidrato de metformina, 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 o 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.

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.

Metabolismo

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.

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





3.3. Información pre-clínica 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.

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 II 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: 1500mg/día metformina – 7,5mg/día a 15 mg/día glibenclamida





5.3. 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.

Poblaciones especiales

Pacientes mayores de 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.

Pacientes con riesgo de hipoglucemia: hiponutridos o malnutridos, con patologías endocrinas graves o mal compensadas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenocorticotropa), finalización de un 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.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: Se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis mínima posible y se debe ajustar dependiendo de los parámetros de la función renal, deben realizarse controles regulares de dichas funciones.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- 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).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Raras: Leucopenia, trombocitopenia.

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Nauseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito.

Trastornos hepato biliares

Muy raras: Alteración de las pruebas hepáticas, hepatitis.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Crisis de porfiria hepática y porfiria cutánea.

Muy raras: Acidosis láctica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Trastorno del gusto

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Prurito, urticaria, rash maculopapular.

Muy raras: Angitis alérgica visceral, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilización, urticaria, shock.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Alteraciones visuales transitorias

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Aumento moderado de las concentraciones de urea y creatinina.

Muy raras: Hiponatremia.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

convertidora de angiotensina, Bosentan, porque aumenta el riesgo de aparición de hipoglicemia o incluso el coma hipoglicémico.

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

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

El fluconazol aumenta la vida media de la sulfonilurea con posible aparición de hipoglicemia.

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.

Usar con precaución en pacientes ancianos con alteración de la función renal y/o hepática por presentar mayor riesgo a desarrollar Hipoglicemia. En insuficiencia cardíaca y en cualquier condición que desencadene aumento del metabolismo aeróbico.

8.1. 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.

8.2. 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 esta 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.





9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la Metformina o a la Glibenclamida u otra sulfonilurea.
- Acidosis de cualquier etiología.
- Insuficiencia renal y/o hepática.
- Discrasias sanguíneas (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica).
- Ictericia.
- Diabetes tipo I.
- Porfiria.
- No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

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 mas efectivo es remover el lactato y la metformina mediante hemodiálisis, la glibenclamida no se elimina por hemodiálisis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

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

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

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

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

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.

