

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

GLAFORNIL XR 500 comprimidos de liberación prolongada 500 mg (**METFORMINA CLORHIDRATO**)
GLAFORNIL XR 750 comprimidos de liberación prolongada 750 mg (**METFORMINA CLORHIDRATO**)
GLAFORNIL XR 850 comprimidos de liberación prolongada 850 mg (**METFORMINA CLORHIDRATO**)
GLAFORNIL XR 1000 comprimidos de liberación prolongada 1000 mg (**METFORMINA CLORHIDRATO**)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

GLAFORNIL XR 500

Cada comprimido de Liberación prolongada contiene:

Metformina Clorhidrato.....500 mg

Excipientes c.s.: **de acuerdo a lo autorizado en el respectivo registro sanitario.**

GLAFORNIL XR 750

Cada comprimido de Liberación prolongada contiene:

Metformina Clorhidrato.....750 mg

Excipientes c.s.: **de acuerdo a lo autorizado en el respectivo registro sanitario.**

GLAFORNIL XR 850

Cada comprimido de Liberación prolongada contiene:

Metformina Clorhidrato.....850 mg

Excipientes c.s.: **de acuerdo a lo autorizado en el respectivo registro sanitario.**

GLAFORNIL XR 1000

Cada comprimido de Liberación prolongada contiene:

Metformina Clorhidrato.....1000 mg

Excipientes c.s.: **de acuerdo a lo autorizado en el respectivo registro sanitario.****3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimidos 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 (17 años de edad o más) con diabetes tipo 2.

Puede utilizarse en combinación con una sulfonilurea o insulina para mejorar el control glicémico en adulto (17 años de edad o más).

Prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con prediabetes y con al menos un factor de riesgo adicional en los cuales las modificaciones de estilo de vida por sí solos no han logrado alcanzar un control adecuado de la glicemia.

Síndrome de ovario poliquístico (SOP).

- **Estimulación de la ovulación para favorecer la concepción en mujeres con SOP, cuando se utiliza en monoterapia o en combinación con otras opciones de tratamiento.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)

- Mejora de los parámetros antropométricos y metabólicos en mujeres con SOP y con un IMC \geq 25 kg/m², incluyendo la resistencia a la insulina, los perfiles de glucosa y lípidos, cuando se utiliza en monoterapia.

4.2 Posología y método de administración

Monoterapia y combinación con otros agentes antidiabéticos orales

- La dosis inicial usual de GLAFORNIL XR es de 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 deben administrarse durante la cena. Un leve aumento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada es de 2000 mg de metformina de liberación prolongada una vez al día.
- Si no se logra el control glucémico con 2000 mg de metformina de liberación prolongada una vez al día, se puede cambiar a los pacientes a hidrocloreuro de metformina de liberación inmediata hasta una dosis máxima de 3000 mg al 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 inmediata de metformina.
- 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 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 "Advertencias y precauciones especiales de uso").

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

Monoterapia en la indicación de prediabetes

La dosis usual de mantenimiento es 1000 a 1700 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de la cena. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

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:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)

La dosis inicial es de 500 mg o 750 mg o 850 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 TFG_e 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 TFG_e entre 30 y 44 mL/min/1,73 m².

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

Pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

La dosis diaria usual de Glafornil XR es 1,500-2,000 mg. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis diaria máxima recomendada es de 2,000 mg una vez al día con la cena. Glafornil XR debe considerarse por al menos 6 meses.

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)

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 reevaluada 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 reevaluada y haya resultado normal.

4.4 EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Embarazo

La hiperglucemia en la fase periconcepcional y/o durante el embarazo afecta al menos al 10% de todos los nacimientos en todo el mundo. La madre corre el riesgo de sufrir hipertensión y preeclampsia inducidas por el embarazo, aumento excesivo de peso durante la gestación y complicaciones en el parto. Un control glucémico insuficiente conduce a un riesgo tres veces mayor de pérdida del embarazo que en mujeres normoglucémicas. El riesgo estimado de malformación se duplica].

Un estudio de cohorte basado en registros (10 129 resultados de embarazo) en niños con exposición intrauterina a metformina sola (3967 resultados de embarazo), metformina en combinación con insulina (889 resultados de embarazo) e insulina sola (5273 resultados de embarazo) no identificó un aumento del riesgo de resultados adversos graves.

Los datos publicados (metaanálisis, estudios clínicos y registros) no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas ni de toxicidad feto/neonatal tras la exposición a metformina en la fase periconcepcional y/o durante el embarazo.

Los niños expuestos a la metformina en el útero pueden tener un peso al nacer más bajo que los expuestos a la insulina. Hay pruebas limitadas y contradictorias sobre el efecto de la metformina en el resultado del peso a largo plazo de los niños expuestos en el útero. Es muy probable que la exposición a metformina en el útero no tenga un impacto negativo en el desarrollo social motor de los niños de hasta 4 años. No se puede establecer el riesgo en niños mayores de 4 años debido a la limitación de los datos disponibles.

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de metformina en mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas. Los niveles de glucosa en sangre deben mantenerse lo más cerca posible de lo normal.

Si la metformina por sí sola no es suficiente para mantener los niveles normales de glucosa en sangre, los pacientes deben usar insulina adicional o alternativamente.

Mujeres en edad fértil:

Informar a las mujeres premenopáusicas que el tratamiento con metformina puede desencadenar en ovulación en mujeres anovulatorias que puede llevar a un embarazo no planificado.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche de ratas lactantes.

La metformina se excreta en la leche materna humana en cantidades muy pequeñas. No se observaron efectos adversos en recién nacidos/niños lactantes. Sin embargo, dado que solo se dispone de datos limitados, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con metformina. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir la metformina debe tener en cuenta el beneficio de la lactancia, la importancia del medicamento para la madre y el riesgo potencial de efectos adversos en el lactante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)**

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 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/1,73 m².

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)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)**

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 y 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 puede producir insuficiencia renal, metformina debe ser discontinuada 48 horas antes 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.
- Se recomienda controlar anualmente los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumentan con el aumento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que se sabe que causan deficiencia de vitamina B12.
- 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 deben 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 INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)**

4.6 INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES 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.

Se recomienda 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 tas 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 INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)

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, meglitinidas).

4.8 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. Se recomienda la consideración de dicha etiología si el paciente presenta anemia megaloblástica.
- Acidosis láctica es muy rara (menos que 1 casos/10000 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 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

Clasificación ATC: Biguanidas

Código ATC: A10BA02: (Tracto gastrointestinal y metabolismo)

Metformina es una biguanida con efectos antihiperlipemiantes tanto en la hiperlipemia basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no causa hipoglicemia. Metformina reduce la hiperinsulinemia basal y, en combinación con insulina, reduce el requerimiento de insulina.

Metformina ejerce su efecto antihiperlipémico a través de múltiples mecanismos:

- Metformina reduce la producción hepática de glucosa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)

- Metformina facilita el aumento y utilización de glucosa de periferia, en parte, aumentando la acción de insulina.
- Metformina altera el intercambio de glucosa en el intestino: aumenta la absorción de la circulación y disminuye la absorción de la glucosa de los alimentos. Los mecanismos adicionales atribuidos al intestino incluyen un aumento en la liberación del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y una disminución de la reabsorción de ácidos biliares. La metformina altera el microbioma intestinal.
- Metformina puede mejorar el perfil lipídico en personas con hiperlipidemia.
- Metformina estabiliza o reduce el peso corporal en forma moderada.

Algunos, pero no todos estos efectos, son a través de la activación de la vía de la adenosina monofosfato-proteína-quinasa (AMPK) y el eje intestino-cerebro-hígado.

Metformina reduce el hiperandrogenismo relacionado con el síndrome de ovario poliquístico (SOP)

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 mostró:

- 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 con 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 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLAFORNIL XR 500 COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 500 mg (METFORMINA CLORHIDRATO)**

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.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS**6.1. Lista de excipientes**

Según lo autorizado 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

Según lo autorizado en el registro sanitario.

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