

-Entrenamiento previo adecuado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de esos efectos es considerada como muy rara (<0.01%).

-Una reducción de la absorción de vitamina B12, con disminución de los niveles séricos ha sido observada en pacientes tratados a largo plazo con metformina y gaseosa, no tiene una significancia clínica (<0.01%).
Sin embargo, en la experiencia post marketing, se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12 (frecuencia no conocida).
-Anemia hemolítica (0.03-0.07% de frecuencia), es muy rara.

-Anemia hemolítica (Frecuencia desconocida).
-Reducción del nivel de tiroglobulina en pacientes con hipotiroidismo. (Frecuencia desconocida).
-Hipoglicemia en el control de diabetes. (Frecuencia desconocida).
-Nefrotoxicidad (Frecuencia desconocida).

-Fotosensibilización (Frecuencia desconocida).
-Trastornos hepatobilares: reportes de anomalías en las pruebas de función hepática y hepáticas que se resuelven tras la interrupción de la metformina.
-Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Emergencias Médicas www.msp.gov.py o el Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmaco Vigilancia.dvms@mps.gov.py

Precauciones y Advertencias: "Para Glimperidre: En situaciones excepcionalmente estrés (por ej. trauma, cirugía, infecciones febriles), podría deteriorarse la regulación de la glucosa sanguínea y podría ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener buen control metabólico. En las semanas iniciales de tratamiento, el efecto hipoglucémico puede ser excesivo y necesitará monitoreo cercano en ciertos casos especiales.
Los factores que favorecen un riesgo de hipoglucemia incluyen:

-Renuncia o (mucho comúnmente en pacientes mayores) incapacidad de cooperación.
-Alimentación deficiente, horas regulares de comidas y consumo de comidas.
-Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos.
-Alteraciones de la dieta.
-Consumo de alcohol, especialmente cuando se combina con omisión de comidas.
-Influencia de la función renal.

-Deterioro severo de la función hepática.
-Subrotación de insulina.
-Deficiencia de vitamina B12.
-Alteraciones en las compensadas del sistema endocrino que afectan el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (p.ej., desórdenes de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticotálica).

-Su nivel de riesgo de hipoglucemia, se puede recibir un ajuste de dosis de glibenclamide o del tratamiento completo. Esto también se aplica cada vez que se presente alguna enfermedad o que cambie el estilo de vida del paciente durante el tratamiento.

-El uso de hipoglucémicos que mejoran la contrarregulación adrenérgica del cuerpo podrían ser más leve o estar ausentes donde la hipoglucemia se desarrolla gradualmente en ancianos, cuando existe una neuropatía autónoma o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con beta bloquedores, clonidina, reserpina, guanetidina u otros drogas simpaticolíticos. Casi siempre la hipoglucemia puede ser rápidamente controlada con la ingestión de carbohidratos simples.

A pesar de las medidas inicialmente efectuadas, se sabe por otros sulfonilureas que la hipoglucemia puede ocurrir. Por lo tanto, los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control. La hipoglucemia severa requiere tratamiento inmediato y posterior seguimiento con un médico, también -en ciertas circunstancias- con hospitalización del paciente.

El tratamiento con sulfonilureas de pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa puede desencadenar una anemia hemolítica aguda que a su vez puede conducir a la clase de reacciones sulfonilureas, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatasa y una alternativa distinta a las sulfonilureas debiera ser considerada.

"**Para Metformina: -Adicción láctica:** La adicción láctica es una complicación metabólica rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento oportuno), que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. La adicción láctica se caracteriza por una diénesis acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguidos de coma. La acumulación de metformina ocurre cuando emerge agudamente la función renal y aumenta el riesgo de adicción láctica. En caso de dehidratación (diarrea o vómitos severos, fiebre o disminución de la ingesta de líquidos), puede haber superposición temporalmente la metformina y se recomienda el contacto con un profesional de la salud. Los medicamentos que pueden afectar gravemente la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE), deben iniciarse con precaución en los pacientes tratados con metformina.

-El riesgo de reacciones de hipotermia y shock hipotérmico en el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, diabetes controlada inadecuadamente, otitisis, ayuno prolongado y cualquier condición asociada con hipotaxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica.

-Diagnóstico: Los pacientes cuyo diagnóstico debe ser informado del riesgo de adicción láctica. Los hallazgos de laboratorio en la investigación de la adicción láctica incluyen niveles plasmáticos de lactato aumentado (>5 mmol/L), una elevación en el relación lactato/piruvato y del intervalo aniónico.

-Función renal: La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y regularmente después. Se debe realizar el estudio de función renal al menos una vez en los pacientes con insuficiencia renal leve. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar alteraciones renales como los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG <30 ml / min y en quienes las alteraciones en presencia de edema que afectan la función renal. La disminución de la función renal en sujetos ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial precaución en situaciones en las que la función renal se vea afectada, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento con diuréticos y/o medicamentos osmóticos.

-Administración del agente de contraste yodado: La administración intravasculosa de agentes de contraste yodados conduce a un contraste que induce nefrotóxica, dando lugar a acumulaciones de metformina y un mayor riesgo de adicción láctica. La metformina debe interrumpirse antes o en el momento de los procedimientos de imagen y no administrarse hasta 48 horas después, siempre que cuando haya una reevaluación de la función renal y haya demostrado que es estable.

-Cirugía: La metformina debe interrumpirse en el momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La anestesia regional es adecuada si se la usa 48 horas posteriores a la cirugía y a la resurrección de la nutrición oral y siempre que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado estable.

-Función cardíaca: Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen mayor riesgo de sufrir hipotaxia e insuficiencia renal. En pacientes con una insuficiencia cardíaca crónica estable, la metformina se puede utilizar con una monitorización de la función cardíaca y renal.

-Administración concomitante de algunos medicamentos. (Ver sección interacciones).
-Tratamiento con glibenclamide cuando no corresponde a ninguna indicación.

-Tratamiento con hipoglucémicos cuando no corresponde a ninguna indicación. Se recomienda el uso de la Hormona Tiroestimulante (TSH). Una disminución de los niveles séricos de vitamina B12 han sido asociados con la administración prolongada de metformina, lo cual puede ocasionar Neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12.

Todos los pacientes deben continuar su dieta, con una distribución regular de ingestas de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta de restricción calórica. Se deben realizar en sus días las pruebas de laboratorio normales para vigilar la respuesta a la insulina.

Por si sola, la metformina nunca causa hipoglucemia. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina o sulfonilureas.
-Precaución al embarazo y la lactancia.

-EMBARRAZO
"Para Glimperidre: No ingerir glibenclamide durante el embarazo, ya que ha riesgo de daño para el feto. La paciente debe cambiar el tratamiento a insulina durante la gestación. Ya los pacientes que están planeado quedar embarazadas deben informarlo a su médico. En estas circunstancias se recomienda la insulina.
"Para Metformina: No se tienen datos epidemiológicos relevantes de exposición a metformina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo del feto y el parto, pero tampoco el desarrollo postnatal.

Cuando una paciente se embaraza y durante este período, la diabetes no debe tratarse con metformina y en vez utilizar insulina para mantener el control glucémico. Estas medidas preventivas disminuyen los riesgos de malformaciones fetales asociadas a niveles alterados de glucosa sanguínea.

-LACTANCIA
"Para Glimperidre: Las mujeres que amamantan no deben ingerir glibenclamide (previniendo la posible excreción de la droga con la leche materna). La paciente deberá cambiar a insulina, o dejar de amamantar.
"Para la metformina: La metformina se excreta en la leche en cantidades mínimas. Debe ser similares no teniendo en cuenta la importancia del compuesto para la madre.

-Efectos sobre la capacidad de conducir y de utilizar máquinas:
"Para Glimperidre: El estado de alerta y reacciones se pueden alterar debido a la hipoglucemia o hiperglucemia, especialmente cuando se comienza o después de cambiar el tratamiento o cuando glibenclamide no es tomado regularmente. Por eso, antes de conducir o utilizar maquinaria, se debe estar alerta y verificar los niveles de glucosa sanguínea.
"Para Metformina: La monoterapia de metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto no tiene efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser alertados del riesgo de hipoglucemia cuando la metformina sea utilizada en combinación con otros agentes antihiperglucémicos (sulfonilureas, insulinas, repaglinida).

Interacciones: "Para Glimperidre: Basado en la experiencia con glibenclamide y lo que se conoce de otros sulfonilureas, las siguientes interacciones se deben considerar: Glibenclamide es metabolizado por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Esto se debe tener en cuenta cuando la glibenclamide se administra simultáneamente con los inhibidores (por ejemplo, fluconazol) del CYP 2C9. La potencia del efecto reductor de la glucosa en sangre y, por ende, en algunos casos la hipoglucemia, puede ocurrir cuando uno de los siguientes medicamentos: metformina; insulina y otros antihiperglucémicos: acetaminofén; ACE; esteroles anabólicos y hormonas sexuales de origen sintético; ergonovina; ergometrina; de fumarato; ciclofosfáta; disporpamid; fenilaminos; fenilmetil; fibratos; flosulina; guanetidina; fosfamid; inhibidores MAO; miconazol; fluconazol; ácido para-aminosalícico; pentoxifilina (dosis altas, vía parenteral); fenitiloína; azapropazon; carbonbetoato; probenecid; glibenclamide; sulfonilureas; claritromicina; antiácidos sulfonámicos; betahistina; metformina; fenilbutolol; fenpropimol. El debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre y, por ende, niveles de la glucosa elevados pueden ocurrir cuando uno de los siguientes medicamentos es tomado, por ejemplo: acetaminofén; barbitúricos; corticosteroides; diazoxida; diuréticos; epinefrina (adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos; glucagón; laxantes (después del uso prolongado); ácido nicotínico (en altas dosis); estrógenos y progestógenos; fenotiazinas; fenitoina; rifampicina; hormonas tiroideas.

Los antagonistas del receptor H2, beta-bloqueadores, clonidina y reserpina pueden conllevar a una potenciación o debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre. Bajo la influencia de los medicamentos simpaticolíticos tales como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia se pueden reducir o incluso desaparecer. El debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre por alcohol puede ser más difícil de detectar. El alcohol puede potenciar o debilitar la acción reductora de la glucosa en sangre de la glibenclamide en una manera no predecible.

El efecto de los derivados de la curarina puede ser potenciado o debilitado. Los derivados de la curarina (como vecuronio, pipecuronio, atracurio, atracurium) y reducen su absorción desde el tracto gastrointestinal. No se observó interacción cuando glibenclamide fue tomada al menos 4 horas antes del colesetilam. Por lo tanto, la glibenclamide debe ser administrada al menos 4 horas antes de colesetilam.

"Para Metformina: "uso concomitante no recomendado: Alcohol: La interacción alcoholica está asociada con un mayor riesgo de adicción láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición e insuficiencia hepática.
-Medios de contraste yodados: La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la radiación ya que debe realizarse hasta pocas al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

"Combinaciones que requieren precauciones de ejemplo: Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de adicción láctica, p.ej., los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2), los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos de asa. Cuando se inician o se utilizan estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estrecha la función renal.

-Combinaciones con fármacos que afectan el sistema endocrino: Los medicamentos (vías sistémica y local) y simpaticomiméticos: Puede requerirse realizar un control más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al principio del tratamiento. Si es necesario, ajustar la posología de la metformina durante la terapia con el respectivo medicamento tras su suspensión.

-Transportadores de cationes orgánicos (OCT): La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La co-administración de metformina con:
-Inhibidores de OCT1 (como verapamil) puede reducir la eficacia de metformina.
-Inhibidores de OCT1 (como fenilpiridre) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.

-Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, ivacaftor) puede disminuir la eliminación de metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de metformina.
-Inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse un ajuste de dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Sobredosis: -Signos y síntomas: "Para Glimperidre: La sobredosis aguda como también el tratamiento a largo plazo con una dosis muy alta de glibenclamide, puede conllevar a una hipoglucemia severa que amenaza la vida.
-Manejo: Tan pronto como una sobredosis de glibenclamide haya sido descubierta, un médico debe ser notificado sin demora. El paciente debe tomar azúcar de inmediato, si es posible en forma de glucosa, a menos que un médico haya asumido la responsabilidad de tratar la sobredosis. El monitoreo cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro que el paciente está fuera de peligro. No se debe olvidar que la hipoglucemia puede recurrir después de la recuperación inicial. El ingreso al hospital puede ser necesario algunas veces, incluso como medida preventiva.

En particular, sobredosis significativas y reacciones severas con signos tales como pérdida de conciencia a otros trastornos neurológicos son emergencias médicas y requieren tratamiento inmediato y admisión al hospital. Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente, una inyección intravenosa de solución de glucosa concentrada está indicada (para adultos comenzando con 40 mL de solución al 20%). Alternativamente en adultos, la administración de glucagón, por ejemplo, en dosis de 1 a 5 mg IV, 1/1.5, S. C. o I.M., puede ser considerada.

En particular cuando se trata la hipoglucemia debido a una ingestión accidental de glibenclamide en infantes y niños pequeños, la dosis de glucosa administrada debe ser ajustada cuidadosamente en vista de la posibilidad de producir una hiperglucemia aguda. El paciente debe ser observado cuidadosamente por el riesgo de hipoglucemia sanguínea. Los pacientes que han ingerido cantidades de glibenclamide que amenazan la vida requieren desintoxicación (por ejemplo, por lavado gástrico y carbón medicinal).

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurre al Centro Nacional de Toxicología y Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

ETICOS

Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.
Año Galleñ N° 151 y Calle S. S. Lorenzo, Paraguay.
Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 321 330 (R.I.A.)
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T. Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4584
Autorizado por Paraguay por la DANIVASA.