

ISTION®

Metformina HCl 500 mg

Glibenclamida 2,5 mg

Control de la Diabetes**Capsulas - Vía Oral****FORMULA**

Cada comprimido contiene :

Metformina HCl500 mg.

Glibenclamida2,5 mg.

Excipientesc.p.s.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Como coadyuvante de dieta y ejercicio para mejorar el control en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

FARMACOCINÉTICA

Absorción: En los estudios de biodisponibilidad de ISTION®, el promedio de área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) para glibenclamida era de 18%, respecto a la AUC mostrada con la administración de Metformina - Glibenclamida por separado, por lo tanto, el componente de Glibenclamida de ISTION® no es bioequivalente al componente Glibenclamida de otros productos, mientras que el componente Metformina de ISTION® sí demostró ser bioequivalente. Cuando fue administrada una dosis simple de ISTION® con una solución de glucosa al 20% con o sin comidas, la comida no tuvo efectos sobre el pico de concentración plasmática, y un relativamente pequeño efecto sobre el AUC del componente Glibenclamida. De todas formas, el tiempo del pico de concentración plasmática fue reducido de 7.5 horas (bajo condiciones de ayuno con una solución de glucosa al 20%) a 2.75 horas (con comida y glucosa al 20%). La importancia clínica de este cambio es desconocido. El efecto de la comida sobre la farmacocinética de la Metformina no fue determinado. Dosis simples de Glibenclamida (sola) en sujetos normales demostraron una absorción sustancial de la droga dentro de la 1ª. Hora, los picos de concentración plasmática cerca de 4 horas después de su administración, y bajos pero detectables niveles después de las 24 horas. El AUC de Glibenclamida aumenta en proporción al incremento de la dosis.

La biodisponibilidad oral absoluta de 500 mg. de Metformina dadas bajo condiciones de ayuno es aproximadamente entre el 50 y 60%. Estudios realizados con dosis simples orales de 500 mg, 1500 mg, y 850 mg a 2550 mg de Metformina indicaron una desproporción entre la dosis y la concentración plasmática debido a la disminución de absorción a grandes dosis. La comida disminuye y retrasa levemente la absorción de la Metformina. Cuando una dosis simple de 850 mg. fue administrada con comida, el pico de concentración

plasmática y el AUC fueron aproximadamente entre 40 y 25% más bajas, respectivamente, y el tiempo del pico de concentración plasmática fue prolongado por 35 minutos comparados con los valores obtenidos en ayunas. La relevancia clínica de estos cambios es desconocida.

Distribución: Las sulfonilureas se ligan mayormente a proteínas séricas. La proteína ligada de Glibenclamida es primariamente no-iónica. En contraste, la proteína ligada de la primera generación de Glibenclamida es iónica. Esta diferencia puede conferir una baja propensión a la Glibenclamida para interactuar con otras drogas que tienen un gran poder de ligación a proteínas, como por ejemplo los salicilatos y la Warfarina.

La Metformina es rápidamente distribuida hacia los tejidos periféricos y fluidos, alcanzando sus concentraciones mayores en el tracto gastrointestinal, siendo dichas concentraciones por lo menos diez veces superiores a las plasmáticas, lo cual puede contribuir al aumento de absorción de glucosa. La droga se divide lentamente en eritrocitos. La ligación a proteínas es mínima e insignificante. El estado estable es alcanzado dentro de las 24-48 horas.

Metabolismo y eliminación: Glibenclamida parece ser completamente metabolizado de 4-trans-hidroxi derivados, 3-cis-hidroxi derivados, y otro metabolito no identificado. Estos metabolitos probablemente no contribuyan sustancialmente a la actividad hipoglucémica en humanos debido a que son débilmente activos en modelos animales. La Glibenclamida es excretada como metabolitos en bilis y orina, aproximadamente un 50% en cada una de las vías. La mayoría de las otras sulfonilureas son excretadas mayormente por vías urinarias (Clorpropamida y Aceto-hexamida son las excepciones a esta regla). Las concentraciones séricas de Glibenclamida disminuyen en una forma bifásica, con una vida media de eliminación terminal de aproximadamente 10 horas.

La Metformina es excretada inalterado en la orina y no sufre el pasaje hepático (ningún metabolito ha sido identificado en humanos) o excreción biliar. El aclaramiento renal de Metformina es aproximadamente 3½ veces mayor que el aclaramiento de creatinina, indicando esto que la secreción tubular renal es su mayor vía de eliminación. Después de su administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida es eliminada por vía renal dentro de las siguientes 24 horas (en pacientes con función renal normal) con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente de 6.2 horas. En la sangre, su eliminación es más lenta (aprox. 17.6 horas) sugiriendo que los eritrocitos representan un compartimento para su distribución.

Poblaciones especiales: En estudios a múltiples dosis en sujetos con diabetes tipo 2, las curvas de concentración plasmática-tiempo fueron similares a las obtenidas a simples dosis, indicando la falta de acumulación de la droga en los tejidos. En presencia de función renal normal, no hubo diferencias farmacocinéticas entre pacientes diabéticos y sujetos normales, después de dosis simples o múltiples de Metformina.

Tampoco hubo acumulación en ningún grupo a dosis terapéuticas.

En sujetos con función renal disminuida (basados en el aclaramiento de creatinina) la vida media plasmática y sanguínea de la Metformina es prolongada, y su aclaramiento renal decrece en proporción al decrecimiento del aclaramiento de creatinina. Datos límites de estudios farmacocinéticos controlados de Metformina en adultos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total se muestra disminuido, la vida media prolongada y las concentraciones plasmáticas máximas están incrementadas comparadas los datos obtenidos con jóvenes sanos. Estos datos sugieren que los cambios farmacocinéticos asociados a la edad son cotizados primeramente como cambios en la función renal.

DOSAJE Y ADMINISTRACIÓN: El dosaje de ISTION® debe ser individualizado basado en la efectividad y tolerabilidad, y no debería exceder Glibenclamida 20 mg/Metformina 2000 mg. Debe ser usado un comienzo de tratamiento lento e incrementar gradualmente las dosis, para evitar la hipoglicemia (principalmente debida a la Glibenclamida), y efectos adversos gastro-intestinales (principalmente debidos a la Metformina), y permite la mínima dosis efectiva a ser determinada. La respuesta a la terapia debería ser evaluada usando la hemoglobina glicosilada (HbA1c) a intervalos de aproximadamente 6 meses, así como las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas ISTION® debe ser administrado con las comidas.

Como terapia inicial, la dosis recomendada es de 2,5/500 (1 cpr.) al día, especialmente con pacientes con HbA1c mayores a 9%, o una concentración plasmática de glucosa en ayunas mayores a 200 mg/dL.

Los incrementos de dosis deben ser llevados a cabo cada dos semanas hasta que la mínima dosis efectiva necesaria para alcanzar las metas del control glicémico sea alcanzada. Como terapia de segunda línea en pacientes con inadecuado control glicémico con Sulfonilureas o Metformina, la dosis de comienzo recomendada es ISTION® 2,5/500 mg. o 5/500 mg. dos veces al día con las comidas. En pacientes que han estado recibiendo tanto sulfonilureas como Metformina en terapia separada, pueden ser cambiados a ISTION®, que provee una dosis de Metformina lo más cercana posible a la dosis previamente administrada. Para evitar la hipoglicemia, la dosis inicial de ISTION® no debe exceder la dosis individual de cada uno de los

componentes tomada previamente. Si fuere requerido un incremento de dosificación, el mismo no debe exceder lo 5/500 mg/día cada dos semanas hasta alcanzar la dosis mínima efectiva, o al llegar al máximo de 20/2000 mg. Las dosis iniciales y de mantenimiento de ISTION® en pacientes ancianos debe ser conservadora debido al riesgo de disminución de función renal en este tipo de pacientes. La función renal debe ser cuidadosamente evaluada cuando se realicen incrementos de dosificación a causa del riesgo de acidosis láctica. Pacientes ancianos, debilitados y mal nutridos generalmente no deberían recibir la máxima dosis recomendada debido al riesgo de hipoglicemia.

EFFECTOS ADVERSOS

ISTION® generalmente es muy bien tolerado. En estudios controlados, el rango de interrupción de tratamiento a causa de efectos adversos fue similar en los grupos con ISTION®, Glibenclamida y Metformina. No hubo episodios de hipoglicemia severa que requirieran terapia farmacológica o intervención médica en los ensayos controlados con ISTION®. Todos los eventos fueron manejados por los propios pacientes. Como terapia inicial, la incidencia de los síntomas de hipoglicemia (ej: vértigo, inestabilidad, sudoración, hambre) fue baja con ISTION® (dosis final 2,78/557 mg/día) con respecto a Glibenclamida (5,3 mg/día) (11% vs. 21% respectivamente). De todas formas, la incidencia de los síntomas hipoglicémicos con ISTION® (promedio dosis diaria final 4,1/824 mg) fue del 38%. La incidencia de estos mismos efectos adversos fue igual en Metformina (dosis promedio diaria final de 1317 mg) y placebo (3%).

La frecuencia de estos mismos síntomas hipoglicémicos con ISTION® (2,5/500 mg) fue más alta en pacientes con línea base de HbA1c < 7%, más baja en aquellos pacientes con línea base de HbA1c entre 7% y 8%, y similar en aquellos pacientes tratados con Metformina y placebo con línea base de HbA1c > 8%. Aproximadamente 7% de los pacientes con inadecuado control glicémico con Sulfonilureas que recibieron ISTION® como terapia de segunda línea experimentaron síntomas de hipoglicemia.

Síntomas gastrointestinales (diarrea, vómitos, dolor abdominal) fueron las reacciones más comunes al ISTION® en los ensayos clínicos. La incidencia de estas reacciones fueron más altas a dosis elevadas comparadas con las dosis bajas. Como terapia inicial, muy pocos efectos adversos ocurrieron con pacientes que recibieron ISTION® (dosis final diaria 4,1/824 mg) que pacientes tratados con Metformina (1317 mg/día como promedio); la incidencia fue del 32% con ISTION®, similar porcentaje para los tratados con Metformina, y 24% para los tratados con placebo y Glibenclamida (5,3 gm/día). La discontinuación del tratamiento con ISTION® a causa de efectos adversos GI, fue muy rara, con un porcentaje menor al 2% en los estudios

controlados.

Cambios en el perfil lipídico durante el tratamiento con ISTION® tanto como terapia inicial como de segunda línea fue similar a los resultados con Glibenclamida, Metformina y placebo.

Las mejoras del control glicémico con ISTION® tanto como terapia inicial como de segunda línea no fueron acompañadas por aumentos de concentración de lactatos. Aumentos de peso durante la terapia con ISTION® tanto inicial como de segunda línea no fueron significativamente diferentes de aquellos con terapia con Glibenclamida.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad o disfunción renal, falla cardíaca congestiva, sensibilidad conocida a los componentes, acidosis metabólica aguda o crónica, necesidad de estudios radiológicos que involucren medios de contraste ionizados.

INTERACCIONES

Ciertas drogas tienden a causar hiperglicemia y pueden conducir a la pérdida del control glicémico. Cuando este tipo de drogas son administradas a pacientes que están recibiendo ISTION® el paciente debe ser observado muy de cerca en orden de prevenir la pérdida del control glicémico. Recíprocamente, cuando estas drogas son descontinuadas en un paciente que recibe ISTION®, el mismo debe ser observado muy de cerca por el riesgo de hipoglicemia.

La acción hipoglicémica de las Sulfonilureas puede ser potenciada por medio de drogas con alta fijación a proteínas (ej. Cloranfenicol, anticoagulantes orales, Fenitoínas, Sulfamidas, Salicilatos y AINE) y otras drogas. Cuando estas drogas son iniciadas o retiradas de un paciente que recibe ISTION® el paciente debe ser observado muy de cerca por el alto riesgo de hipoglicemia y la pérdida de control glicémico. Las quinolonas como la Ciprofloxacina han sido reportadas de incrementar la acción hipoglicémica de la Glibenclamida a través de un mecanismo desconocido. Una posible interacción entre el Miconazol y las Sulfonilureas que puede conducir a una severa hipoglicemia fue reportada, aunque sus efectos con las formas tópicas (cremas dérmicas y vaginales) es todavía desconocida.

En estudios con dosis simples de Metformina y furosemide, la farmacocinética de ambas drogas fue afectada aunque el aclaramiento renal de las dos no fue alterado. El furosemide incrementó los picos plasmáticos y las concentraciones sanguíneas en 22%, y la AUC sanguínea en por lo menos 15%. Metformina disminuyó los picos plasmáticos, concentración, el AUC y la vida media terminal en 31%, 12% y 32% respectivamente.

La nifedipina parece incentivar la absorción oral de la Metformina. En individuos sanos, la administración concomitante de dosis simples de Metformina y nifedipina incrementó las concentraciones pico-

plasmáticas y el AUC en 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad de Metformina excretada en orina.

SOBREDOSIFICACIÓN: Por su contenido en glibenclamida, Istion en sobredosis puede provocar hipoglicemia. Síntomas leves de hipoglicemia sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos deben tratarse agresivamente con glucosa oral, ajustes posológicos y de la dieta. Debe continuarse el monitoreo estricto hasta que el médico se asegure de que el paciente está fuera de riesgo. Reacciones de hipoglicemia severa con coma, convulsiones u otros trastornos neurológicos ocurren infrecuentemente, pero representan emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. No se ha observado hipoglicemia con sobredosis de metformina de hasta 85 g; aunque fenómenos de acidosis láctica ocurren o han ocurrido con sobredosis. La metformina es dializable bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, debe practicarse hemodiálisis para remover acumulación de metformina en pacientes en los cuales se sospeche sobredosis con este fármaco.

En caso de ingesta accidental o sobredosis recurrir al Centro Nacional de Emergencia Médica Prof. Luis María Argaña. Direcc: Avda. Gral. Santos y Manuel Domínguez. TEL. 204-800.

CONSERVACIÓN:

Conservar a una temperatura entre 15° C y 30° C. Mantener fuera del alcance de los niños.

CONDICIÓN DE VENTA: BAJO RECETA

PRESENTACIÓN:

Caja x 30 comprimidos.



Chambéry Pharma

Elaborado por Corpexim S.A. p/ su División Chambéry Pharma.
Avda. Molas López 1991 c/ Sacramento. Tel: (595 21) 297 208. Asunción- Paraguay.
D.T. Farm. Hugo Saldivar G. Reg. N°: 2828. Industria Paraguaya