

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg
(METFORMINA CLORHIDRATO)

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES FARMACIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS 14 JUN 2017 N° Ref.: <u>MT851063/17</u> N° Registro: <u>F-15742/16</u> Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

GLAFORNIL 750 XR comprimidos de liberación prolongada 750 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Liberación prolongada contiene:

Metformina Clorhidrato.....750 mg

Excipientes *Incluir listado cualitativo de excipientes de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.*

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada, con la inscripción 750 en una de sus caras y Merck en la otra.

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 ~~concomitantemente~~ **en combinación** con una sulfonilurea o insulina para mejorar el control glicémico en adultos (17 años de edad o más).

4.2 Posología y método de administración

Monoterapia y combinación con otros agentes antidiabéticos orales

- La dosis inicial usual de GLAFORNIL 750 XR es 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 siempre deben administrarse durante la cena. Un leve aumento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.
 - La dosis recomendada es de 2 comprimidos al día con la cena.
- La dosis máxima recomendada es de 3 comprimidos 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. En pacientes que usan 2000 mg de metformina al día no se recomienda cambiar a GLAFORNIL XR.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg**

- 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.

Pacientes con insuficiencia renal

La metformina se puede usar en pacientes con insuficiencia renal moderada estadio 3a (Clearance de creatinina de entre 45 y 59 mL / min) o tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 45 y 59 mL/min/1,73 m², sólo en la ausencia de otras condiciones que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosificación.

- La dosis inicial es de 500 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día, dada en dos dosis. La función renal debe ser monitoreada estrechamente (cada 3-6 meses).

Si el clearance de creatinina cae por debajo de 45 mL / min o TFG <45 mL/min/1,73 m², metformina debe interrumpirse inmediatamente.

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 renal aún si es moderada (estadio 3b) o severa (deficiencia insuficiencia de la función renal con el aumento de niveles de creatinina en la sangre o disminución de la aclaramiento del clearance de la creatinina < 45 ml/min o TFG <45 mL/min/1,73 m²) <60 ml/min).
- 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".

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg

- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- ~~Cetoacidosis diabética,~~ Pre-coma diabético.
- Embarazo.
- Consumo excesivo de bebidas alcohólicas. Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal, tales como:
 - Deshidratación
 - Infección severa (septicemia)
 - Shock
 - ~~Administración intravenosa de medios de contraste yodados (ver Advertencias y Precauciones especiales de uso)~~

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 re-evaluada 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 re-evaluada y haya resultado normal.

4.4 EMBARAZO, Y LACTANCIA Y FERTILIDAD

Una La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) está asociada a un aumento en el riesgo de anomalías congénitas y con mortalidad perinatal.

Estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto a embarazo, desarrollo embrionario o fetal, desarrollo al momento del parto o post-natal.

Una cantidad limitada de datos en relación al uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un aumento en el riesgo de anomalías congénitas. Sin embargo, cuando una paciente está planificando embarazarse o durante el embarazo, la diabetes no debería ser tratada con metformina, sino debería usarse insulina para mantener los niveles de glucosa en la sangre, lo más normales posible, con el objeto de reducir el riesgo de malformación fetal asociada a niveles anormales de glucosa en la sangre.

La metformina es excretada en la leche para la lactancia de los humanos en una muy pequeña cantidad. No se observaron efectos adversos en la lactancia de recién nacidos/niños. Sin embargo, como hay disponibles sólo un limitado número de datos, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con metformina. Se debería tomar la decisión de discontinuar la lactancia o la metformina, tomando en consideración los beneficios de la lactancia, la importancia de la droga para la madre y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño lactante.

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) ~~que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina~~. Los casos informados de acidosis láctica en pacientes en tratamiento con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal severa o agravamiento agudo de la función renal. ~~La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg

~~otros~~ Factores de riesgo asociados, como incluyen a la diabetes mal insuficientemente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, la ingesta ~~ingestión~~ excesiva de alcohol, infección grave, deshidratación (~~vómitos severos o diarrea~~), 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") ~~El Médico tratante debe alertar al paciente de los riesgos y de los síntomas de la acidosis láctica.~~

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:

~~El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el evento de signos no específicos, tales como calambres musculares con desórdenes digestivos, como dolor de estómago y astenia severa.~~

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 ~~Si se sospecha de acidosis láctica, metformina debe discontinuarse y 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 ~~el riñón~~ los riñones, antes de iniciar el tratamiento se debiera determinar el clearance de creatinina o TFG ~~la depuración de la creatinina deben ser determinados antes de iniciar el tratamiento~~ y, posteriormente, en forma regular:

- Al menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con ~~la depuración~~ clearance de la creatinina entre 45 y 59 mL/min o TFG entre 45 y 59 mL/min/1,73 m² cerca de niveles más bajos de lo normal y en pacientes sujetos ancianos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg**

En caso de clearance de creatinina < 45 ml/min o TFG < 45 ml/min/1,73 m², metformina está contraindicada (ver sección contraindicaciones)

La reducción de la función renal en ancianos es frecuente y asintomática. Se debe tener especial cuidado en situaciones en que se produzcan trastornos en la función renal las cuales la función renal puede reducirse, por ejemplo, en el caso de deshidratación o al iniciar una terapia antihipertensiva con un diurético o terapia diurética y al iniciar una terapia con una droga antiinflamatoria no esteroideal. 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 pueden producir insuficiencia renal, metformina debe ser discontinuada ~~discontinuada~~ 48 horas antes del estudio y no reanudar hasta ~~reinstituirse antes~~ de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y considerarse normal ~~confirmar su normalidad~~.

Cirugía

La metformina clorhidrato debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y, usualmente, no debe reinstituirse antes de trascurridas 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.
- 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 debe 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 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg

4.6 INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Combinaciones no recomendadasAlcohol

Mayor riesgo de acidosis láctica en caso de intoxicación alcohólica aguda, especialmente en el caso de:

- Ayuno o desnutrición,
- Insuficiencia hepática.

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.

Asociaciones Combinaciones que requieren precaución en su uso

~~Los productos medicinales con actividad hiperglicemiante intrínseca (ej. glucocorticoides (ruta sistémica y local), beta-2-agonistas y diuréticos). Se debe informar al paciente y realizar un monitoreo de la glucosa sanguínea con mayor frecuencia, especialmente al inicio del tratamiento. En caso necesario, ajustar la dosis de la droga antidiabética durante la terapia con la otra droga y hasta su discontinuación.~~

~~Los diuréticos, especialmente diuréticos de asa, pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial de disminución de la función renal.~~

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 tras 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 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg****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).

4.7 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 y, generalmente, parece no tener significancia clínica (0,01%). Se recomienda la consideración de dicha etiología si el paciente presenta anemia megaloblástica.
- Acidosis láctica es muy rara (0,02 casos/1000 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**

Metformina es una biguanida con efectos antihiperlipemiantes tanto en la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no produce hipoglicemia.

Metformina puede actuar a través de 3 mecanismos:

(1) reducción de la producción hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis y la glicogenólisis (2) en el músculo, aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación y utilización periférica de glucosa (3) y retarda la absorción intestinal de glucosa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg**

Metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno al actuar sobre la sintasa de glucógeno.

Metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT).

En estudios clínicos, el uso de la metformina fue asociado ya sea a un peso corporal estable o a una pérdida de peso moderada.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glicemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados, de mediano y largo plazo: metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. Sin embargo, durante los estudios clínicos no se han observado reducciones en el colesterol ni triglicéridos con GLAFORNIL XR.

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 mostraron:

- 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 en 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 T_{max} a las 7 horas (T_{max} para comprimido de liberación inmediata es de 2,5 horas).

En estado estable, C_{max} y AUC no aumentan proporcionalmente a la dosis administrada. C_{max} medias de metformina son 0,6 / 1,1 / 1,4 y 1,8 $\mu\text{g/ml}$ 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 C_{max} y AUC de la liberación prolongada de metformina es comparable a la observada con el comprimido de liberación inmediata de metformina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**GLAFORNIL 750 XR COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 750 mg**

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. 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**

Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada 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

Envase de cartón con X comprimidos en blister (PVC / PVDC / Aluminio)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

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

