

METFORMINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

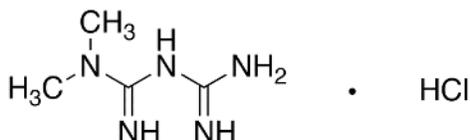
Metformina clorhidrato 850mg comprimidos Recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina CD gránulos al 95% equivalente a 850mg de Metformina Clorhidrato

Excipientes c.s.



3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina, clorhidrato.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Metformina Clorhidrato 850 mg se presenta en forma de comprimidos recubiertos para administración por vía oral.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- a.
 - Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando solo el manejo de la dieta y el ejercicio no resultan en un adecuado control glucémico.
- b.
 - Metformina puede ser usado como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.
- c. Coadyuvante en el síndrome de ovario poliquístico.

4.2. Posología y forma de administración

Metformina debe administrarse por vía oral, durante o después de las comidas.

Adultos

Adultos con función renal normal, TFG \geq 90 ml/min)

Monoterapia o combinación con otro agente antidiabético oral en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato, 2 o 3 veces al día administrados durante o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en la sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- En pacientes que reciben una dosis alta de metformina (2000 a 3000mg por día), es posible reemplazar dos dosis de 500 mg con una dosis de 1000 mg.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es de 3000 mg al día, administrada en 3 tomas.
- Si se pretende cambiar de agente antidiabético oral, deje el otro agente e inicie el tratamiento con metformina con la misma dosis que la indicada anteriormente.

Combinación con insulina:

Metformina e insulina se pueden usar en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina clorhidrato se administra a la dosis inicial habitual de 500 mg u 850 mg, 2 ó 3 veces al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

Síndrome del ovario poliquístico

La dosis recomendada de Metformina para el tratamiento de mujeres con síndrome del ovario poliquístico es 1500 a 2000 mg diarios por vía oral, en dosis divididas.

Pacientes pediátricos:

Metformina se puede utilizar en niños de 10 años de edad y adolescentes como monoterapia o en combinación con insulina.

- La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de metformina clorhidrato una vez al día, administrada durante las comidas o después de las comidas.
- Después de 10 a 15 días se recomienda ajustar la dosis sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.
- Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- La dosis máxima recomendada de metformina clorhidrato es 2000 mg al día, administrada en 2 o 3 tomas.

Pacientes con insuficiencia renal

El GFR debe evaluarse antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina y al menos una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de progresión de insuficiencia renal y en pacientes ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, p. ejemplo. Cada 3-6 meses.

GFR mL/min	Dosis diaria máxima (dividir en 2-3 dosis diarias)	Consideraciones adicionales
60-89	3000 mg	La reducción de la dosis se puede considerar en relación con la disminución de la función renal.
45-59	2000 mg	Se deben revisar los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver sección 4.4) antes de considerar la iniciación de la metformina. La dosis de inicio es a lo sumo la mitad de la dosis máxima.
30-44	1000 mg	
<30	-	La metformina está contraindicada

La función renal debe ser monitoreada de cerca:

- Cada 3 – 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59mL/min/1.73m²
- Cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44mL/min/1.73m²

Si el aclaramiento de creatinina o eGFR cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1.73m², respectivamente, se debe interrumpir metformina inmediatamente.

Adultos Mayores:

Debido a la potencial disminución de la función renal en sujetos de edad avanzada, se recomienda que la dosis de metformina se ajuste en función de la función renal. La evaluación periódica de la función renal es necesaria.

Combinación con medios de contraste yodados:

Se pueden administrar medios de contraste yodados por vía intravenosa en pacientes tratados con metformina con aclaramiento de creatinina mayor o igual 45 mL/min eGFR mayor o igual a 45 mL/min/1.73m² sin interrupción de metformina antes de la prueba.

Los pacientes que reciben medios de contraste yodados por vía intravenosa con un CrCl menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73 m² o que reciben medios de contraste yodados por vía intra-arterial con CrCl menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/ 1.73 m² deben dejar de tomar

metformina 48 h antes de la prueba. La función renal debe probarse 48h después de la administración de contraste y metformina solamente se debe reiniciar si no se ha deteriorado aún más.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina o a cualquiera de los excipientes.
- Precoma diabético.
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor a 30mL/min o eGFR menor a 30 mL/min/1.73m²).
- Trastornos agudos que potencialmente puedan alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave o shock.
- Enfermedad (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de la enfermedad crónica) que puede causar hipoxia tisular, tales como insuficiencia cardíaca congestiva inestable, insuficiencia respiratoria, infarto de miocardio reciente o shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en exámenes de radiodiagnóstico puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir a la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica.

Por lo tanto, la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de la prueba en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 45 mL/min o eGFR menor a 45 mL/min/1.73m² en la administración intravenosa o en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 60 mL/min o eGFR menor a 60 mL/min/1.73m² e para la administración intra-arterial. La metformina no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y no se haya deteriorado.

La metformina debe suspenderse 48 horas antes de una intervención quirúrgica mayor programada y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal ha sido re-evaluada y se compruebe que no se ha deteriorado.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Su uso requiere chequeo periódico del lactato sanguíneo.

Este producto no es un sustituto de la insulina.

El uso terapéutico de este producto no excluye el cumplimiento de las indicaciones diabéticas e higiénicas ordenado por su médico.

Precaución en personas mayores de 80 años.

No se recomienda en menores de 10 años.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una muy rara pero grave (tiene alta mortalidad en ausencia de tratamiento inmediato) complicación metabólica. Factores de riesgo 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 de miocardio) o el uso concomitante con medicamentos pueden causar acidosis láctica (tales como NRTIs).

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, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de fármacos que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, 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. Además, disnea acidótica, hipotermia, seguidos de coma.

Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menor a 7.35), niveles de lactato plasmático mayores a de 5 mmol/L, y un aumento en el hiato aniónico y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

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 en caso de que se sospeche de la presencia de síntomas de acidosis láctica.

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

Como la metformina se excreta por el riñón, se recomienda que el aclaramiento de creatinina (esto puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o eGFR se debe determinar antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces:

- Por lo menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- Al menos cada 3 a 6 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 45 y 59 mL/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m² y en sujetos de edad avanzada.
- Al menos cada 3 meses en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 44 mL/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m².

En el caso de que el aclaramiento de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o eGFR esté por debajo de 30 mL/min/1.73 m², respectivamente, metformina está contraindicada.

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 antihipertensivo, diuréticos o NSAIDs).

En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser discontinuada inmediata y temporalmente. En estos casos, también se recomienda comprobar la función renal antes de iniciar el tratamiento con metformina.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina se puede usar con un control regular de la función cardíaca y renal.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, la metformina está contraindicada.

Pacientes pediátricos:

El diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 debe estar confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina.

No se ha detectado efecto de la metformina sobre el crecimiento y la pubertad durante estudios clínicos controlados de un año de duración, pero no hay datos disponibles a largo plazo sobre estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento cuidadoso del efecto de la metformina en estos parámetros en los niños tratados con metformina, especialmente en los niños pre-púberes.

Solo se incluyó a 15 sujetos de edades comprendidas entre 10 y 12 años en los estudios clínicos controlados realizados en niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 no difiere de la eficacia y seguridad en niños mayores, se recomienda especial precaución cuando se prescriba a los niños de edades comprendidas entre 10 y 12 años.

Administración de materiales de contraste yodados

La administración intravascular de materiales de contraste yodados en estudios radiológicos puede llevar a falla renal. Esto puede inducir una acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Por consiguiente, dependiendo de la función renal, debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de la prueba o desde el momento de la prueba y no puede ser restablecida sino 48 horas más tarde y sólo después de haber reevaluado la función renal y haberla encontrado estable.

Cirugía

Debe discontinuarse la metformina 48 horas antes de una cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La terapia no debe restablecerse antes de 48 horas posteriores a la cirugía o reanudación de la nutrición oral y sólo después de haber reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

Otras precauciones

Se recomienda que todos los pacientes que siguen su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día, y que los pacientes con sobrepeso continúen con su dieta restringida en calorías.

Se recomienda que las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes, se realicen regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, aunque se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina, sulfonilureas o meglitinidas.

Se recomienda realizar monitoreo regular de los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo. (Ver 4.8 Reacciones Adversas).

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado a disminución de los niveles séricos de vitamina B12, lo cual puede causar neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Metformina puede disminuir el efecto anticoagulante de fenprocumon. Por lo tanto, se recomienda monitorear de cerca el INR.

Levotiroxina puede reudir el efecto hipoglucemiante de metformina. Se recomienda monitorear los niveles de glucosa en sangre, especialmente cuando se inicia o termina el tratamiento con hormona tiroidea, y ajustar la dosis de metformina si es necesario.

No se recomienda el uso concomitante de:

Alcohol

Documento: IPPMet850TRSC13957 Versión: 4.0
Fecha de revisión: 12-Jul-2017

La intoxicación alcohólica aguda se asocia con un aumento del riesgo de acidosis láctica especialmente en caso de:

- Ayuno o malnutrición,
- Insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Medios de contraste yodados

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede producir un fallo renal, lo que puede resultar en la acumulación de metformina y riesgo de acidosis láctica.

El tratamiento con metformina debe suspenderse antes de la prueba y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas y sólo tras haber reevaluado la función renal y haber comprobado que es estable.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Algunos medicamentos pueden afectar negativamente la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. Ejemplo AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos, en especial los diuréticos del asa. Al iniciar o usar estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal.

Medicamentos con actividad hiperglucémica intrínseca (ej. glucocorticoides (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 y tras su suspensión.

Diuréticos

Especialmente diuréticos de asa, pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden reducir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la posología de metformina durante y después de la adición o interrupción de la terapia con estos medicamentos.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2.

La co-administración de metformina con:

Documento: IPPMet850TRSC13957 Versión: 4.0

Fecha de revisión: 12-Jul-2017

- Inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La diabetes no controlada durante el embarazo (gestacional o permanente) se asocia a un mayor riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal.

La información limitada sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios realizados en animales no indican efectos perjudiciales para el embarazo, el desarrollo embrionario y fetal, el parto o el desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planea quedar en embarazo y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no se trate con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximos posible a los valores normales con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales.

Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos en los recién nacidos/bebés con lactancia materna. Sin embargo, dado que la información disponible es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina. La decisión de retirar la lactancia materna debe tomarse teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia y el riesgo potencial de los efectos adversos en el niño.

Fertilidad

La fertilidad de ratas machos y hembras no se vio afectada por la metformina cuando ésta se administró a dosis tan altas como 600 mg/Kg/día, que es aproximadamente tres veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos basándose en la comparación de la superficie corporal.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, se recomienda que los pacientes sean alertados sobre el riesgo de hipoglicemia cuando metformina se utiliza en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como sulfonilureas, insulina o meglitinidas.

4.8. Reacciones adversas

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal o pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar metformina en 2 ó 3 tomas al día e incrementar la dosis lentamente.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy rara	Acidosis láctica. El uso de metformina durante periodos largos reduce la absorción y los niveles en suero de la vitamina B12. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica. Se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Alteraciones del gusto
	No conocida	Encefalopatía
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos se recomienda administrar metformina en 2 ó 3 tomas al día, durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis también contribuye a mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Se han descrito casos aislados de alteración de las pruebas de la función hepática o hepatitis, que se resuelven al retirar el tratamiento con metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy rara	Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.
	No conocida	Fotosensibilidad
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	No conocida	Anemia hemolítica
Exploraciones complementarias	No conocida	Reducción de nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo. Hipomagnesemia en el contexto de diarrea

Población pediátrica

Según datos disponibles, las reacciones adversas comunicadas son similares en naturaleza y gravedad a las observadas en adultos.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de hipoglucemia con dosis de metformina hasta 85 g, aunque en estas condiciones ha aparecido acidosis láctica. Una sobredosis masiva o la presencia de factores de riesgo concomitantes pueden resultar en acidosis láctica. La acidosis láctica es una urgencia médica y debe ser tratada en hospital. El método más eficaz para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

Puede ocurrir pancreatitis en el contexto de una sobredosis de metformina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos hipoglucemiantes orales excluyendo insulinas: biguanidas.

Código ATC: A10BA02

La metformina es una biguanida con efectos anti-hiperglucémicos, que reduce los niveles plasmáticos de glucosa post-prandiales y basales. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

La metformina actúa probablemente por medio de 3 mecanismos:

1. Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis;
2. En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación periférica de glucosa y su utilización;
3. Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

Metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno, actuando sobre la glucógeno sintetasa.

Metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta la fecha.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico: reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.

El uso de metformina se ha asociado a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (C_{max}) es aproximadamente 2,5 horas (t_{max}). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido recubierto con película de 500 u 850 mg de metformina es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal.

Con las dosis recomendadas y la posología habitual de metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramo/ml.

Los alimentos reducen cuantitativamente y retrasan ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observa una disminución de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo (t_{max}) hasta alcanzar la concentración plasmática máxima. No se conoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se distribuye en eritrocitos. El pico de las concentraciones sanguíneas es menor que el de las plasmáticas y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los eritrocitos representan probablemente un compartimento secundario de distribución. El volumen de distribución medio (V_d) oscila entre 63 y 276 L.

Metabolismo

La metformina se excreta inalterada en la orina. En humanos no se ha identificado ningún metabolito.

Eliminación

La depuración/aclaramiento renal de metformina es >400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración oral, la semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al de la creatinina, con lo que se prolonga la semivida de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

Población pediátrica

Dosis única: Los pacientes pediátricos muestran un perfil farmacocinético similar al observado en adultos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona, almidón pregelatinizado (derivado del almidón de maíz), crospovidona, estearato de magnesio, Opadry II Blanco (Alcohol polivinílico, dióxido de titanio, macrogol/PEG3000, talco), agua purificada*.

* Se evapora durante el proceso.

6.2. Incompatibilidades

No se han reportado.

6.3. Periodo de validez

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Metformina Clorhidrato 850mg comprimidos recubiertos se presenta en Blíster PVC/Aluminio por 10, 30, 60, 100, 300, 500, 900 y 1000 comprimidos recubiertos.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

7. FABRICANTE

Sanofi-Aventis de Colombia S.A., Carrera 9 N° 30 – 29, Cali, Valle del Cauca, Colombia.

8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, Panamá: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A., con domicilio en Bogotá, Colombia.

República Dominicana: Sanofi-aventis de la República Dominicana S.A.

9. REGISTRO SANITARIO

Colombia: INVIMA 2009M-13957-R1

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12 de julio de 2017

11. REFERENCIAS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.
https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/55211/FichaTecnica_55211.html

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 24, Mayo de 2012.

SANOFI. Metformin and all combinations Global Labeling Update, Version 2.0. 02-Jul-2015.

SANOFI, Metformin, Company Core Data Sheet, Version: 2.0, 08-Dic-2016

Nota de Seguridad de Medicamentos, 073/CNFV/DFV/DNFD. Revisión de las advertencias de Metformina para ciertos pacientes con función renal reducida. Ministerio de Salud, Panamá. 03 de Junio de 2016.

SANOFI. Metformin, Company Core Safety Information. Version: 3.0. 13-Apr-2017

SANOFI. Metformin Hydrochloride, Generic Core Data Sheet, Version: 1.0, 23-May-2017

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 24, primera parte, Octubre de 2016

Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, INVIMA. Acta No. 22, Octubre de 2014