

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GLISULIN® XR 1000 mg (Clorhidrato de metformina)
Forma farmacéutica:	Tableta de liberación prolongada
Fortaleza:	1000 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC/PVCD/AL con 10 tabletas de liberación prolongada cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	MERCK S.A., Mixco, Guatemala. 1. MERCK HEALTHCARE KGAA, Darmstadt, Alemania. Producto terminado. 2. FARMAQUILA S.A., Ciudad de Guatemala, Guatemala. Acondicionador.
Fabricante, país:	3. MERCK S.A., Rio de Janeiro, Brasil. Sitio alternativo de fabricación. 4. MERCK SANTÉ S.A.S., Semoy, Francia. Sitio alternativo de fabricación.
Número de Registro Sanitario:	M-12-136-A10
Fecha de Inscripción:	17 de octubre de 2012
Composición:	Cada tableta de liberación prolongada contiene: Clorhidrato de metformina 1000,0 mg
Plazo de validez:	24 meses: producto fabricado por MERCK S.A., Brasil. 36 meses: producto fabricado por MERCK SANTÉ S.A.S, Francia y MERCK HEALTHCARE KGAA, Alemania.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en adultos, particularmente en pacientes con sobrepeso, cuando el manejo del régimen alimenticio y el ejercicio por sí solos no dan como resultado un control adecuado de glicemia. En adultos Glisulin® XR puede utilizarse como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.

Una reducción de las complicaciones diabéticas se ha demostrado en los pacientes adultos tipo 2 con sobrepeso tratados con clorhidrato de metformina de liberación inmediata como terapia de primera línea después del fracaso de la dieta (ver Propiedades farmacodinámicas).

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 alcanzado un control adecuado de glicemia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes.
Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
Pre-coma diabético.

Insuficiencia renal grave o disfunción renal (eliminación de creatinina < 30 ml/min).

Situaciones graves con potencial de alterar la función renal, tales como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de agentes de contraste yodado (ver la sección Advertencias especiales para su uso).

Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia de tejido, tales como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto reciente del miocardio, shock

Cirugía mayor electiva (ver la sección Advertencias especiales para su uso).

Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo

Precauciones:

Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de consumo de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta con restricción de calorías y carbohidratos.

Las pruebas usuales de laboratorio para el monitoreo de diabetes deben realizarse con regularidad.

La metformina por sí sola nunca causa hipoglicemia, aunque se aconseja tener cuidado al usarla en combinación con insulina u otros antidiabéticos orales (ej. sulfonilureas, meglitinidas).

Las cubiertas de la tableta pueden estar presentes en las heces. Se debe indicar a los pacientes que esto es normal.

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y sobre los síntomas de la acidosis láctica.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Acidosis láctica: la acidosis láctica es una complicación metabólica poco frecuente, pero severa (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento rápido), que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Se han reportado casos de acidosis láctica en pacientes que reciben metformina, principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse al evaluar también otros factores asociados de riesgo como diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, deshidratación (diarrea severa o vómitos), consumo de alcohol excesivo, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio).

Diagnóstico: El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en caso de signos inespecíficos como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Esto puede ser seguido por disnea acidótica, hipotermia y coma. El diagnóstico de laboratorio consiste en un pH sanguíneo disminuido (menos de 7.25), niveles de lactato en plasma por arriba de 5 mmol/l, y una brecha aniónica elevada y una elevación en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica, se debe discontinuar el uso de metformina y el paciente debe ser hospitalizado de inmediato (Ver Sobredosis).

Función renal: dado que la metformina se excreta por los riñones, la eliminación de creatinina y/o los niveles de creatinina sérica deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y, en lo sucesivo, con frecuencia:

Al menos anualmente en pacientes con función renal normal,

Al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes con eliminación de creatinina en el límite inferior normal, o entre 45 y 59 ml/min y en pacientes de edad avanzada.

Al menos cuatro veces al año en pacientes con eliminación de creatinina entre 30 y 44 ml/min. En el caso de que la eliminación de creatinina sea <45 ml/min, no se recomienda iniciar la metformina.

En el caso de que la eliminación de creatinina sea <30 ml / min, metformina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

La función renal disminuida en ancianos es frecuente y asintomática. Se debe tener cuidado especial en situaciones en las que la función renal puede deteriorarse; por ejemplo, al iniciar una terapia de antihipertensivos o una terapia diurética o cuando se inicia una terapia con AINE.

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 (ver Contraindicaciones).

Administración de agente de contraste yodado: 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 o GFR <45 ml / min en la administración intravenosa o en pacientes con un aclaramiento de creatinina o GFR <60 ml / min para la administración intraarterial. 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 aún más.

Cirugía: la metformina debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva mayor. La terapia debe reinstituirse no antes de 48 horas después de la cirugía, y solamente después de haber reevaluado la función renal y haberla hallado normal.

Efectos indeseables:

Pueden ocurrir los siguientes efectos no deseados con metformina.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy común: $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco común $\geq 1/1,000$, $< 1/100$; inusual $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$; muy rara vez $< 1/10,000$.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy rara vez: Disminución de absorción de vitamina B12 con disminución de niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina. Se recomienda la consideración de dicha etiología si un paciente presenta anemia megaloblástica.

Acidosis láctica.

Trastornos del sistema nervioso

Común: alteraciones en el gusto

Trastornos gastrointestinales

Muy comunes: Trastornos gastrointestinales como náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estos efectos no deseados ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y desaparecen espontáneamente en la mayoría de casos. Un pausado aumento de la dosis también puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

Trastornos hepato biliares:

Muy rara vez: anormalidades en pruebas de función hepática o hepatitis que se soluciona al discontinuar el uso de metformina.

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos

Muy rara vez: reacciones de la piel, como eritema, prurito, urticaria

Posología y modo de administración:

Monoterapia o combinación con otros agentes antidiabéticos orales en la indicación de diabetes mellitus tipo 2.

Glisulin® 1000 XR debe tomarse una vez al día con la comida de la tarde a la dosis máxima recomendada de 2 comprimidos por día.

Glisulin® 1000 XR está pensado como una terapia de mantenimiento para los pacientes tratados con 1000 mg o 2000 mg de metformina clorhidrato. En el cambio, la dosis diaria de Glisulin® XR debe ser equivalente a la dosis diaria de metformina clorhidrato.

En los pacientes tratados con metformina clorhidrato a una dosis superior a 2000 mg al día, el cambio a Glisulin® XR no se recomienda.

Para los nuevos pacientes con metformina clorhidrato, la dosis inicial habitual de Glisulin® XR es de 500 mg o 750 mg una vez al día, se administran junto con la comida de la tarde. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Un incremento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Si el control glucémico no se logra con 2000 mg de metformina clorhidrato de liberación prolongada una vez al día, los pacientes pueden cambiarse a metformina clorhidrato de liberación inmediata a una dosis máxima de 3000 mg al día.

Si se intenta cambiar de otro antidiabético oral, se debe titular al paciente empezando con una dosis de Glisulin® 500 XR antes de cambiar a Glisulin® 1000 XR como se indica anteriormente.

Monoterapia en la indicación prediabetes

La dosis habitual es de 1000 a 1500 mg de metformina clorhidrato una vez al día durante o después de los alimentos. Se recomienda vigilar periódicamente el estado de la glicemia, así como los factores de riesgo para evaluar si aún es necesario un tratamiento.

Combinación con insulina

La metformina y la insulina pueden usarse en terapia de combinación para lograr mejor control de la glucosa sanguínea. La dosis usual de inicio de Glisulin® XR es de una tableta diaria de 500 mg o 750 mg con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajusta con base a las mediciones de la glucosa sanguínea.

Pacientes pediátricos: Dada la ausencia de datos disponibles, no se debe utilizar Glisulin® XR en niños.

Personas con función renal disminuida:

La metformina puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal moderada, [etapa 3](#), (aclaramiento de creatinina [CrCl] entre 30 y 59 mL/min o velocidad de filtración glomerular estimada o velocidad de filtración glomerular (GFR) entre 30 y 59 mL/min/1.73m²) sólo en la ausencia de otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica y con los siguientes ajustes de dosis:

En los pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 45 y 59 ml/min o eGFR entre 45 y 59 mL/min/1.73m²: la dosis inicial es de 500 mg o 750 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día. La función renal debe ser monitoreada de cerca (cada 3-6 meses).

Pacientes con aclaramiento de creatinina o GFR entre 30 y 44 ml/min o eGFR entre 30 y 44 mL/min/1.73m². : No se recomienda iniciar un tratamiento con metformina clorhidrato, aunque la metformina se puede mantener en pacientes ya tratados, siempre que la dosis diaria máxima no sea superior a 1000 mg. La función renal debe ser monitoreada de cerca cada 3 meses.

Si el aclaramiento de creatinina o GFR cae por debajo de 30 ml/min/ 1.73m², se debe interrumpir el tratamiento con metformina.

Personas de edad avanzada: 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 necesario (ver Advertencias especiales para su uso).

Administración: tragar las tabletas sin masticarlas durante la cena (dosis de una vez al día) o con el desayuno y con la cena (dosis de dos veces al día). Las tabletas se deben tomar siempre con los alimentos. Las cubiertas de las tabletas pueden aparecer en las heces, lo cual no está relacionado con la disminución de la actividad terapéutica.

Olvido de la dosis: en caso que se olvide una dosis, los pacientes tienen que tomar la próxima dosis a la hora usual. Los pacientes no deben duplicar la dosis de Glisulin® XR.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Combinaciones contraindicadas

Agentes de contraste yodado: Se debe suspender la metformina 48 horas antes de la prueba o en pacientes con una eliminación de creatinina <45 ml / min, para la administración intravenosa o en pacientes con una eliminación de creatinina <60 ml / min, para la administración intra arterial (ver Advertencias especiales para su uso).

Combinaciones no aconsejables

Alcohol: mayor riesgo de acidosis láctica en intoxicación alcohólica aguda, particularmente en caso de:

Ayuno o desnutrición

Insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contienen alcohol.

Combinaciones que requieren precaución

Productos medicinales con actividad hiperglicémica intrínseca (ej. glucocorticoides y tetracosactida (ruta local y sistémica), beta-2-agonistas, danazol, clorpromazina a dosis elevadas de 100 mg por día y diuréticos).

Un monitoreo más frecuente de glucosa en sangre es requerido, especialmente al inicio del tratamiento. De ser necesario, ajuste la dosis de metformina durante la terapia con el respectivo producto médico y al ser discontinuado.

Diuréticos, especialmente diuréticos de asa: Se puede aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal.

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 verapamilio) 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, daclatasvir, 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 coadministran con metformina y un ajuste de dosis puede ser considerado, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Los inhibidores ECA pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. De ser necesario, ajuste la dosis del producto metformina durante la terapia, al adicionar o discontinuar estos productos médicos.

Estudios de Interacción

Nifedipina

Un estudio de dosis única, de interacción fármacos con metformina y nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de metformina y nifedipina aumentó la concentración plasmática C_{max} de metformina y AUC en un 20% y 9%, respectivamente, y aumentó la cantidad de metformina que se excreta en la orina. T_{máx} y la vida media de metformina no se vieron afectados. La nifedipina parece mejorar la absorción de la metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre la farmacocinética de la nifedipina.

Furosemida

Un estudio de dosis única, de la interacción de fármacos metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la administración concomitante. El furosemida aumentó la metformina en plasma y la C_{max} en sangre en un 22% y el AUC en sangre en un 15%, sin ningún cambio significativo en el aclaramiento renal de metformina. Cuando se administra con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menor, respectivamente, que cuando se administra solo, y la vida media terminal se redujo en un 32%, sin cambios significativos en su aclaramiento renal. No existe información disponible sobre la interacción de metformina y furosemida cuando se administran concomitantemente de forma crónica.

Antagonistas de vitamina K

La metformina aumenta la tasa de eliminación de la warfarina durante el estudio de la farmacocinética de la interacción.

Fármacos catiónicos

Además de la interacción con el OCT sustratos/inhibidores/inductores (ver sección 7), otros fármacos catiónicos (como ser, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal, teóricamente tienen el potencial para interactuar con metformina al competir por sistemas de transporte tubular renal comunes.

Propranolol

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol no se vieron afectadas cuando se coadministran en un estudio de interacción de dosis única.

Ibuprofeno

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se coadministran en un estudio de interacción de dosis única.

Colesevelam

Colesevelam aumentó los niveles sanguíneos de metformina cuando se coadministra con metformina de liberación prolongada (aumento en el AUC sin un aumento significativo en $C_{máx}$).

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

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

Una cantidad limitada de datos sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas. Los estudios con animales no indican efectos dañinos con relación al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, alumbramiento o desarrollo postnatal. Sin embargo cuando la paciente tiene pensado quedar embarazada, o bien durante el embarazo, se recomienda que la prediabetes y la diabetes no se traten con metformina, sino se debe utilizar insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre tan cerca de lo normal como sea posible, y así disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa en sangre.

Lactancia:

La metformina se excreta en la leche materna humana en cantidades muy pequeñas. No se observaron efectos adversos en los recién nacidos alimentados con leche materna o lactantes.

Sin embargo, como los datos disponibles son limitados, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con metformina, una decisión debe ser tomada de interrumpir la lactancia o suspender la metformina, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna, la importancia del medicamento a la madre y el riesgo potencial de efectos adversos en el bebé.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La monoterapia con metformina no causa hipoglicemia y, por lo tanto, no tiene efecto en la habilidad para conducir o usar maquinaria.

Sin embargo, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglicemia cuando se usa metformina en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, meglitinida).

Sobredosis:

No se ha reportado hipoglicemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque ha ocurrido acidosis láctica en dichas circunstancias. Las altas sobredosis o los riesgos concomitantes de metformina pueden conducir a acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para remover el lactato y la metformina es una hemodiálisis.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ACT: A10BA02

Grupo Farmacoterapéutico: A- Tracto alimentario y metabolismo, A10- Drogas usadas en diabetes, A10BA- Drogas hipoglicemiantes, excl. insulinas, A10BA- Biguanidas.

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucémicos que disminuyen la glucosa plasmática basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglicemia.

La metformina puede actuar por medio de 3 mecanismos:

(1) reducción de la producción de glucosa hepática al inhibir la gluconeogénesis y glicogenólisis.

(2) en los músculos, al aumentar la sensibilidad de insulina, mejorando la absorción y utilización periférica de glucosa

(3) y retraso de la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis de glucógeno intracelular al actuar en la glucógeno sintasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de glucosa en las membranas (GLUT) conocidos a la fecha.

Efecto sobre el peso corporal

En contraste con otros agentes antidiabéticos de uso común, tales como sulfonilureas o tiazolinedionas, el tratamiento con metformina ofrece un beneficio considerable para los pacientes con diabetes tipo 2 debido a que no aumenta el peso corporal. Al mantener o reducir el peso corporal, los límites de metformina otros factores de riesgo asociados con el aumento de peso. A largo plazo, esto se traduce en un control glucémico más estable y una disminución del riesgo de complicaciones de la diabetes. Los estudios clínicos realizados con metformina en niños y adultos apoyan plenamente el hecho de que la metformina mejora el control glucémico sin aumentar el peso corporal o incluso con una pequeña pérdida de peso.

En estudios clínicos, el uso de la metformina fue asociado con un peso corporal estable o pérdida de peso moderada.

En humanos, independientemente de su acción en glicemia, la Metformina clorhidrato de liberación inmediata tiene efectos favorables en el metabolismo de lípidos. Esto se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados, a mediano plazo o a largo plazo: la metformina reduce los niveles de colesterol total, colesterol LDL y de triglicéridos.

No se ha demostrado una acción similar con la formulación de liberación prolongada, posiblemente debido a la administración por la tarde, y puede ocurrir un aumento en los triglicéridos.

Eficacia clínica: el estudio aleatorio prospectivo (UKPDS) ha establecido el beneficio a largo plazo del control intensivo de glucosa en sangre en pacientes adultos diabéticos tipo 2.

El análisis de los resultados para los pacientes con sobrepeso que son tratados con metformina después de la falla de solamente la dieta mostró: una reducción significativa del riesgo absoluto de cualquier complicación relacionada con diabetes en el grupo de metformina (29.8 casos / 1000 paciente-años) en comparación con sólo dieta (43.3 casos / 1000 paciente-años), $p=0.0023$, y en comparación a los grupos de combinación con sulfonilurea y monoterapia con insulina (40.1 casos / 1000 paciente-años), $p=0.0034$. una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad relacionada con diabetes: metformina 7.5 casos / 1000 paciente-años, sólo dieta 12.7 casos / 1000 paciente-años, $p=0.017$; una reducción significativa del riesgo absoluto de mortalidad en general: metformina 13.5 casos / 1000 paciente-años en comparación con sólo dieta 20.6 casos / 1000 paciente-años ($p=0.011$), y en comparación con grupos de combinación con sulfonilurea y monoterapia con insulina 18.9 casos / 1000 paciente-años ($p=0.021$); una reducción significativa del riesgo absoluto de infarto del miocardio: metformina 11 casos / 1000 paciente-años, en comparación con sólo dieta 18 casos / 1000 paciente-años ($p=0.01$) Para metformina utilizada como terapia de segunda línea, en combinación con una sulfonilurea, no se ha demostrado el beneficio en cuanto al resultado clínico.

En diabetes tipo 1, la combinación de metformina e insulina se ha utilizado en pacientes seleccionados, pero el beneficio clínico de esta combinación no se ha establecido formalmente.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Después de una dosis oral de Glisulin® 500 XR, la absorción de metformina se retrasa significativamente en comparación con el comprimido de liberación inmediata (T_{max} 2,5 horas) con un T_{max} de 7 horas.

Tras la administración oral única de 1500 mg de Glisulin® 750 XR, la media de una concentración plasmática máxima de 1193 ng / ml se alcanza con un valor medio de 5 horas y un rango de 4 a 12 horas. Glisulin® 750 XR ha demostrado ser bioequivalente a Glisulin®

500 XR a una dosis de 1500 mg con respecto a la C_{\max} y el ABC en sujetos sanos alimentados y en ayunas.

Después de la alimentación y tras la administración oral única de un comprimido de Glisulin® 1000 XR, la concentración plasmática máxima de una media de 1214 ng / ml se logra con una mediana de tiempo de 5 horas (rango de 4 a 10 horas). Glisulin® 1000 XR ha demostrado ser bioequivalente a Glisulin® 500 XR en una dosis de 1000 mg con respecto a la C_{\max} y el ABC en adultos sanos alimentados y sujetos en ayunas.

En el estado estacionario, similar a la formulación de liberación inmediata, la C_{\max} y el ABC no se aumentó proporcionalmente a la dosis administrada. El ABC tras la administración oral única de 2000 mg de metformina de liberación prolongada es similar a la observada después de la administración de 1000 mg de metformina de liberación inmediata dos veces al día.

Variabilidad intra-sujetos de C_{\max} y ABC de metformina de liberación prolongada es comparable a la observada con metformina de liberación inmediata.

Cuando 2 comprimidos de 500 mg de metformina de liberación prolongada se administran en sujetos alimentados el ABC se incrementa en aproximadamente un 70% (ambos C_{\max} y T_{\max} son sólo ligeramente aumentados).

Cuando la tableta de 1000 mg de liberación prolongada se administra en sujetos alimentados el ABC se incrementa en un 77% (C_{\max} se incrementa en un 26% y T_{\max} es prolongada ligeramente en aproximadamente 1 hora).

La absorción de la metformina de la formulación de liberación prolongada no se ve alterada por la composición de la comida.

No se observa acumulación después de la administración repetida de hasta 2000 mg de metformina de liberación prolongada.

Distribución: La unión a proteínas en plasma es insignificante. La metformina se divide en eritrocitos. El pico de sangre es menor que el pico de plasma y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan con mayor certeza un compartimiento secundario de distribución. El volumen medio de distribución (V_d) oscila entre 63-276 l.

Metabolismo: La metformina es excretada sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación: La eliminación renal de metformina es > 400 ml/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Después de una dosis oral, la vida media de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6.5 horas.

Cuando la función renal está deteriorada, la eliminación renal es disminuida en proporción a la de la creatinina, por lo que la vida media de eliminación es prolongada, lo que conduce a niveles elevados de metformina en plasma.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3º de junio de 2021.