

Macrocyne AP® Metformina HCl 500, 750 y 1000 mg
Biguanil AP® Metformina HCl 500, 750 y 1000 mg

Tabletas de liberación prolongada

Diciembre de 2018

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Macrocyne 500 AP® / Biguanil 500 AP® Metformina Clorhidrato 500 mg, tabletas recubiertas de liberación prolongada.

Macrocyne 750 AP® / Biguanil 750 AP® Metformina Clorhidrato 750 mg, tabletas recubiertas de liberación prolongada.

Macrocyne 1000 AP® / Biguanil 1000 AP® Metformina Clorhidrato 1000 mg, tabletas recubiertas de liberación prolongada.

Nombre químico: 1,1-Dimetilbiguanida hidrocloreuro

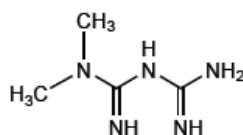
Peso molecular: 165.6

Fórmula química: C₄H₁₁N₅, HCl

Código ATC: A10BA02

Número CAS: 657-24-9 (metformina); 1115-70-4 (metformina HCl).

Estructura molecular:



(metformin)

2. CATEGORÍA FARMACOLÓGICA

Fármacos hipoglicemiantes orales. Biguanida.

3. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de liberación prolongada de 500 mg contiene:

Metformina HCl.....500,00 mg

Excipientes.....c.s.p

Cada tableta recubierta de liberación prolongada de 750 mg contiene:

Metformina HCl.....750,00 mg

Excipientes.....c.s.p

Cada tableta recubierta de liberación prolongada de 1000 mg contiene:

Metformina HCl....1000,00 mg

Excipientes.....c.s.p

Excipientes para todas las potencias: hidroxipropilmetilcelulosa, copovidona, povidona, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco simple, polietilenglicol, copolímero de ácido metacrílico, bicarbonato de sodio.

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas recubiertas de liberación prolongada

5. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

5.1. Indicaciones

- Reducción del riesgo o retraso de la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en adultos, pacientes con sobrepeso con IGT * y / o IFG *, y/o aumento de HbA1C que están:
 - en alto riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 manifiesta y
 - sigue avanzando hacia diabetes mellitus tipo 2 a pesar de la implementación de un cambio de estilo de vida intensivo durante 3 a 6 meses

El tratamiento con Macro cyn AP®/Biguanil AP® debe basarse en una escala de riesgo que incorpore medidas apropiadas de control glucémico e incluya evidencia de alto riesgo cardiovascular.

Las modificaciones en el estilo de vida deben continuarse cuando se inicia la metformina, a menos que el paciente no pueda hacerlo debido a razones médicas.

* IGT: alteración de la tolerancia a la glucosa; IFG: Glucosa en ayunas deteriorada

- Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos, especialmente en pacientes con sobrepeso, cuando el manejo de la dieta y el ejercicio por sí solo no producen un control glucémico adecuado. Macro cyn AP®/Biguanil AP® se puede usar como monoterapia o en combinación con otros agentes antidiabéticos orales o con insulina.

5.2. Dosis y método de administración

Las tabletas deben ser deglutidas enteras, jamás pulverizadas, masticadas o fraccionadas.

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

Reducción del riesgo o retraso de la aparición de diabetes tipo 2.

- Metformina solo debe considerarse cuando las modificaciones intensivas en el estilo de vida durante 3 a 6 meses no han dado como resultado un control glucémico adecuado.
- La terapia debe iniciarse con una tableta de Macro cyn AP®/Biguanil AP® 500 mg una vez al día con la cena.
- Después de 10 a 15 días, se recomienda ajustar la dosis en función de las mediciones de glucosa en sangre (los valores de OGTT y/o FPG y/o HbA1C están dentro del rango normal). Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2000 mg una vez al día con la cena.
- Se recomienda controlar regularmente (cada 3-6 meses) el estado glucémico (OGTT y/o FPG y/o el valor de HbA1c), así como los factores de riesgo para evaluar si el tratamiento debe continuar, modificarse o suspenderse.

-
- También se requiere la decisión de reevaluar la terapia si el paciente implementa posteriormente mejoras en la dieta y/o el ejercicio, o si los cambios en la condición médica permitirán que sea posible aumentar cambios en el estilo de vida.

Monoterapia en la diabetes mellitus tipo 2 y combinación con otros antidiabéticos orales:

- La dosis inicial habitual es una tableta de Macrocyne AP®/Biguanil AP® 500 mg una vez al día.
- Después de 10 a 15 días, la dosis debe ajustarse en función de las mediciones de glucosa en sangre. Un aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima recomendada es de 2000 mg al día.
- Los aumentos de dosis deben hacerse en incrementos de 500 mg cada 10-15 días, hasta un máximo de 2000 mg una vez al día con la cena. Si no se logra el control glucémico con 2000 mg una vez al día, se debe considerar 1000 mg de Macrocyne AP®/Biguanil AP® dos veces al día, ambas dosis administradas con alimentos. Si aún no se logra el control glucémico, los pacientes pueden cambiar a tabletas de metformina estándar a una dosis máxima de 3000 mg al día.
- En pacientes que ya han sido tratados con comprimidos de metformina, la dosis inicial de Macrocyne AP®/Biguanil AP® debe ser equivalente a la dosis diaria de los comprimidos de liberación inmediata de metformina. En pacientes tratados con metformina a una dosis superior a 2000 mg diarios, no se recomienda cambiar a Macrocyne AP®/Biguanil AP®.
- Si se pretende la transferencia de otro agente antidiabético oral: suspenda el otro agente e inicie Macrocyne AP®/Biguanil AP® a la dosis indicada anteriormente.
- Macrocyne AP®/Biguanil AP® 750 mg y Macrocyne AP®/Biguanil AP® 1000 mg están destinados a pacientes que ya han sido tratados con tabletas de metformina (liberación prolongada o inmediata).
- La dosis de Macrocyne AP®/Biguanil AP® 750 mg o Macrocyne AP®/Biguanil AP® 1000 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina (liberación prolongada o inmediata), hasta una dosis máxima de 1500 mg o 2000 mg respectivamente, administrada con la cena.

Combinación con insulina

Metformina e insulina pueden usarse en terapia de combinación para lograr un mejor control de la glucemia. La dosis inicial habitual de Macrocyne AP®/Biguanil AP® es una tableta de 500 mg una vez al día, mientras que la dosis de insulina se ajusta en función de las mediciones de glucosa en sangre.

Para pacientes ya tratados con metformina e insulina en terapia de combinación, la dosis de Macrocyne AP®/Biguanil AP® 750 mg o Macrocyne AP®/Biguanil AP® 1000 mg debe ser equivalente a la dosis diaria de comprimidos de metformina hasta un máximo de 1500 mg o 2000 mg respectivamente, administrada con la cena, mientras que la dosis de insulina se ajusta en base a las mediciones de glucosa en sangre.

Adultos Mayores

Debido a la posibilidad de disminución de la función renal en sujetos ancianos, la dosis de metformina debe ajustarse según la función renal. Es necesaria una evaluación regular de la función renal.

No se ha establecido el beneficio en la reducción del riesgo o retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes de 75 años o más y, por lo tanto, no se recomienda el inicio de metformina en estos pacientes.

Insuficiencia renal

Debe evaluarse la TFG antes de iniciar el tratamiento con productos que contienen metformina y al menos una vez al año. En pacientes con un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses.

TFG (mL/min)	Dosis diaria total máxima	Consideraciones adicionales
60-89	2000 mg	Se puede considerar una reducción de la dosis en relación con el deterioro de la función renal.
45-59	2000 mg	Factores que pueden incrementar el riesgo de acidosis láctica deben analizarse antes de considerar la iniciación de metformina.
30-44	1000 mg	La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.
<30	-	Metformina está contraindicada.

Población pediátrica

Ante la ausencia de datos, Macrocyn AP®/Biguanil AP® no debe utilizarse en niños.

5.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la metformina o cualquiera de los excipientes
- Cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Precoma diabético
- Falla renal severa (TFG < 30 mL/min)
- Condiciones agudas con el potencial para alterar la función renal tales como:
 - deshidratación
 - infección severa
 - shock
- Enfermedades que puedan causar hipoxia (especialmente enfermedades agudas o empeoramiento de enfermedades crónicas) como:
 - falla cardíaca descompensada
 - fallo respiratorio
 - infarto al miocardio reciente
 - shock
- Insuficiencia hepática, intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.

5.4. Advertencias especiales y precauciones para el empleo

Acidosis láctica:

La acidosis láctica, una complicación metabólica muy rara pero grave, ocurre con mayor frecuencia en el empeoramiento agudo de la función renal o enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. La acumulación de metformina se produce en el empeoramiento agudo de la función renal y aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos intensos, fiebre o reducción de la ingesta de líquidos), se debe suspender temporalmente la metformina y se recomienda el contacto con un profesional de la salud

Los medicamentos que pueden alterar de manera aguda la función renal (como los antihipertensivos, los diuréticos y los AINE) deben iniciarse con precaución en pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier afección asociada con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Los pacientes y/o cuidadores deben ser informados del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia seguida de coma. En caso de sospecha de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son una disminución del pH en la sangre (<7.35), un aumento en los niveles plasmáticos de lactato (> 5 mmol/L) y un aumento del anion gap y de la relación lactato/piruvato.

Función renal:

La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y posteriormente de forma regular. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG <30 ml / min y debe suspenderse temporalmente en presencia de afecciones que alteran la función renal,

Función cardíaca

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

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

Pacientes mayores:

Debido a los limitados datos de eficacia terapéutica en la reducción del riesgo o el retraso de la diabetes tipo 2 en pacientes de 75 años o más, no se recomienda el inicio de la metformina en estos pacientes.

Administración de medios de contraste yodados:

La administración intravascular de medios de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede producir nefropatía inducida por contraste, resultando en una acumulación de metformina y un aumento del riesgo de desarrollar una acidosis láctica. Se debe interrumpir el tratamiento con metformina antes de la prueba y no se debe reiniciar hasta 48 horas después y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal.

Cirugía:

El tratamiento con metformina debe suspenderse e en el momento de cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La terapia no debe reiniciarse hasta 48 horas tras la cirugía o la instauración de la alimentación oral y solamente en el caso de que se haya normalizado la función renal.

Otras precauciones:

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica.

Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes.

Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia; no obstante, se recomienda tener precaución cuando se administra en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (p.ej. sulfonilureas o meglitinidas).

El recubrimiento de la tableta puede estar presente en las heces. Los pacientes deben ser informados que esto es normal.

5.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

La intoxicación por alcohol se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática.

Agentes de contraste yodados

La metformina debe interrumpirse antes o en el momento del procedimiento de diagnóstico por imágenes y no reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que la función renal se haya reevaluado y que se encuentre estable.

Combinaciones que requieren precauciones de uso

Algunos medicamentos pueden afectar adversamente la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. Ej. Los AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, los inhibidores de la ECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos,

especialmente los diuréticos de asa. Al iniciar o utilizar dichos productos en combinación con metformina, es necesario un control estricto de la función renal.

Productos medicinales con actividad hiperglucémica intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides (rutas sistémicas y locales) y simpaticomiméticos)

Es posible que se requiera un control más frecuente de la glucemia, especialmente al inicio del tratamiento. Si es necesario, ajuste la dosis de metformina durante la terapia con el otro medicamento y después de su interrupción.

Transportadores de cationes orgánicos (PTU)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2.

La administración conjunta de metformina con

- Los inhibidores de la OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de la OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y, por lo tanto, conducir a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

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

5.6. Embarazo y lactancia

5.6.1. Embarazo

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

Una cantidad limitada de datos sobre el uso de metformina en mujeres embarazadas no indica incremento del 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 planifique quedarse embarazada y durante el embarazo, se recomienda que la diabetes no sea tratada con metformina, sino con insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cercanos posible al intervalo normal para reducir el riesgo de malformaciones del feto.

5.6.2. Lactancia

La metformina se excreta en la leche materna humana. No se observaron efectos adversos en los recién nacidos/bebés amamantados. Sin embargo, como sólo hay disponibles datos limitados, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con metformina. Debe decidirse si interrumpir la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna y el riesgo potencial de efectos adversos en el niño.

5.6.3. Fertilidad

La fertilidad de las ratas macho y hembra no se vio afectada cuando se les administraron dosis altas de 600 mg/kg/día, lo que corresponde a tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos basándose en comparativas de la superficie corporal.

5.7. Efectos sobre la habilidad para conducir y operar maquinaria

Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia y por lo tanto no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. No obstante, se debe advertir al paciente de los riesgos de aparición de hipoglucemia cuando la metformina se utiliza en combinación con otros antidiabéticos (p.ej. sulfonilureas, insulina o meglitinidas).

5.8. Reacciones adversas

En datos posteriores a la comercialización y en estudios controlados, el reporte de eventos adversos en pacientes tratados con Metformina de liberación prolongada fue similar en naturaleza y severidad que lo reportado en pacientes con Metformina de liberación inmediata.

Durante el inicio del tratamiento, las reacciones adversas más comunes son náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito, que se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir con Macrocyne AP®/Biguanil AP®. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes >1/10; frecuentes $\geq 1/100$, <1/10; poco frecuentes $\geq 1/1000$, <1/100; raras $\geq 1/10000$, <1/1000; muy raras <1/10000.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy raras:

- Acidosis láctica.
- Reducción de la absorción de la vitamina B12 con reducción de los niveles séricos en pacientes tratados con metformina durante un periodo prolongado. Se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes:

- Alteraciones del gusto.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:

• 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. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras:

• Notificaciones aisladas de alteración de pruebas hepáticas o hepatitis, que se resuelven tras la interrupción de la administración de metformina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras:

• Reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

5.9. Sobredosis

No se ha observado hipoglicemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque ha ocurrido acidosis láctica en estas circunstancias. Sobredosis altas o riesgos concomitantes de la metformina puede llevar a acidosis láctica. Acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. El método más efectivo de remover lactato y metformina es la hemodiálisis.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

6.1. Propiedades farmacodinámicas

Antidiabético Oral

Código ATC: A10BA02

La metformina es una biguanida con efecto antihiper glucémicos, disminuye la glucosa plasmática tanto basal como postprandial. No estimula la secreción de insulina por lo tanto no produce hipoglicemia.

6.1.1. Mecanismo de acción

Metformina actúa por medio de 3 mecanismos:

- Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
- En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.

-
- 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).

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos, el mayor efecto no glicémico del uso de metformina es mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, metformina de liberación inmediata presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: metformina de liberación inmediata reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos. Una acción similar con la formulación de liberación prolongada no se ha demostrado, posiblemente debido a la administración en la noche, y un aumento de triglicéridos podría ocurrir.

6.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una dosis oral de la tableta de liberación prolongada, la absorción de metformina es retardada significativamente en comparación con la tableta de liberación inmediata con un Tmax a las 7 horas (Tmax para la tableta de liberación inmediata es 2.5 horas).

En estado estacionario, similar a la formulación de liberación inmediata, la Cmáx y el AUC no aumentan proporcionalmente a la dosis administrada. El AUC después de una administración oral única de 2000 mg de tabletas de liberación prolongada de metformina es similar al observado después de la administración de 1000 mg de tabletas de liberación inmediata de metformina b.i.d.

La variabilidad intraindividual de la Cmáx y el AUC de metformina de liberación prolongada es comparable a la observada con las tabletas de metformina de liberación inmediata.

Cuando la tableta de liberación prolongada se administra en condiciones de ayuno, el AUC se reduce en un 30% (no afecta a Cmax y Tmax).

La absorción media de metformina de la formulación de liberación prolongada casi no se altera por la composición de la comida.

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

Después de una administración oral única de 1500 mg de Metformina 750 mg de liberación prolongada, se alcanza una concentración plasmática media máxima de 1193 ng/ml con un valor medio de 5 horas y un rango de 4 a 12 horas.

Metformina 750 mg de liberación prolongada demostró ser bioequivalente a Metformina 500 mg de liberación prolongada a una dosis de 1500 mg con respecto a la Cmax y el AUC en sujetos sanos alimentados y en ayunas.

Después de una administración oral única en el estado alimentado de una tableta de 1000 mg de Metformina de liberación prolongada, se alcanza una concentración plasmática media máxima de 1214 ng/ml con un tiempo medio de 5 horas (rango de 4 a 10 horas).

Metformina 1000 mg de liberación prolongada demostró ser bioequivalente a Metformina 500 mg de liberación prolongada a una dosis de 1000 mg con respecto a Cmax y AUC en sujetos sanos alimentados y en ayunas.

Cuando la tableta de liberación prolongada de 1000 mg se administra en condiciones de alimentación, el AUC aumenta en un 77% (la Cmax aumenta en un 26% y la Tmax se prolonga ligeramente en aproximadamente 1 hora).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. Metformina se distribuye en los eritrocitos. El pico de sangre es más bajo que el pico de plasma y aparece aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representan un compartimento secundario de distribución. El Vd media osciló entre 63-276 L.

Metabolismo

La metformina se excreta sin cambios en la orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El aclaramiento renal de la 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 semivida de eliminación terminal aparente es de aproximadamente 6,5 horas.

Cuando la función renal está alterada, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, lo que lleva a un aumento de los niveles de metformina en el plasma.

Características en grupos específicos de pacientes.

Insuficiencia renal

Los datos disponibles en sujetos con insuficiencia renal moderada son escasos y no se puede realizar una estimación confiable de la exposición sistémica a la metformina en este subgrupo en comparación con los sujetos con función renal normal. Por lo tanto, la adaptación de la dosis debe realizarse de acuerdo con las consideraciones de eficacia / tolerabilidad clínica.

6.3. Datos preclínicos de seguridad.

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

7. PRESENTACIONES

Estuche x 30 tabletas de liberación prolongada + inserto

Muestra médica: Estuche x 2 tabletas de liberación prolongada + inserto

8. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

Conservar a una temperatura no mayor a 30 °C.

9. FABRICANTE Y TITULAR DEL PRODUCTO

Laboratorios Stein, S.A., Cartago, Costa Rica.

10. FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN

16/12/2018

11. REFERENCIAS

- Sweetman S. Martindale The Complete Drug Reference. 36a ed. Gran Bretaña: Pharmaceutical Press; 2009. Pp 453.
- Electronic Medicines Compendium (eMC). Resumen de Características del Producto (SmPC) Glucophage SR Prolonged Release Tablets. Accesado el 3 de diciembre de 2018, disponible en: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6298/smpc>