

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
 GLAFORNIL 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg  
 (METFORMINA CLORHIDRATO)  
 GLAFORNIL 850 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 850 mg  
 (METFORMINA CLORHIDRATO)  
 GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg  
 (METFORMINA CLORHIDRATO)

**NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL**

Glafornil 500 y 850 y 1000 mg  
 Metformina clorhidrato  
 Hipoglicemiente oral

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA****GLAFORNIL 500**

Cada Comprimido recubierto contiene:

Metformina Clorhidrato ..... 500 mg

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

**GLAFORNIL 850**

Cada comprimido recubierto contiene

Metformina Clorhidrato ..... 850 mg.

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

**GLAFORNIL 1000**

Cada comprimido recubierto contiene:

Metformina Clorhidrato ..... 1000 mg.

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

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
 AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
 SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS NUEVOS

01 DIC 2022

Firma Profesional

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
 AL PROFESIONAL!

**ANTIDIABÉTICOS ORALES**

(A10BA02: Fármacos hipoglicemiantes orales. **Biguanidas**)

Metformina es una biguanida con efectos antihiperlipicemiantes tanto en la hiperglicemia basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina y, por lo tanto, no causa hipoglicemia. Metformina reduce la hiperinsulinemia basal y, en combinación con insulina, reduce el requerimiento de insulina.

Metformina puede actuar a través de múltiples mecanismos de acción:

-Metformina reduce la producción hepática de glucosa.

-Metformina facilita el aumento y utilización de glucosa de periferia, en parte, aumentando la acción de insulina.

-La metformina altera el intercambio de glucosa en el intestino: aumenta la absorción de la circulación y disminuye la absorción de la glucosa de los alimentos. Los mecanismos adicionales atribuidos al intestino incluyen un aumento en la liberación del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y una disminución de la reabsorción de ácidos biliares. La metformina altera el microbioma intestinal.

-Metformina puede mejorar el perfil lipídico en personas con hiperlipidemia.

-Metformina estabiliza o reduce moderadamente ~~mente~~ el peso corporal.

Algunos, pero no todos estos efectos, son a través de la activación de la vía de la adenosina monofosfato-proteína-quinasa (AMPK) y el eje intestino-cerebro-hígado.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**Eficacia clínica:**

El estudio prospectivo aleatorizado 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 mostró:

- 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 mostrado 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.

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS****ABSORCIÓN**

Después de una dosis oral de comprimidos de metformina clorhidrato, la concentración plasmática máxima ( $C_{máx}$ ) es alcanzada en aproximadamente entre 1.5 y 3.5 horas ( $T_{máx}$ ). La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg o 850 mg de metformina clorhidrato es de aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Después de la administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina es no lineal.

A las dosis recomendadas metformina y horarios de dosificación, las concentraciones plasmáticas del estado estable se alcanzan a los 24 a 48 horas y generalmente son menos de 1 microgramo/mL. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{máx}$ ) no excedieron de 5 microgramos/mL, incluso a las dosis máximas.

Los alimentos disminuyen el grado y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración oral de un comprimido de 850 mg, la concentración plasmática máxima es un 40% menor, una disminución del 25% en AUC (área bajo la curva) y una prolongación en 35 minutos del tiempo del peak de concentración plasmática fueron observados. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

**DISTRIBUCIÓN**

La metformina se une insignificadamente a las proteínas plasmáticas. Metformina se distribuye en eritrocitos. El peak en sangre es menor que el peak en plasma y aparecen aproximadamente al mismo tiempo. Los eritrocitos representan probablemente el compartimento secundario de distribución. El volumen medio de distribución varía entre 63-276 L.

**METABOLISMO**

La metformina se excreta inalterada en la orina. No se han identificado metabolitos en los seres humanos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**ELIMINACIÓN**

El aclaramiento 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.

En caso de insuficiencia renal, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la creatinina y, por lo tanto, la vida media de eliminación es prolongada, incrementando los niveles plasmáticos de metformina.

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS****INDICACIONES TERAPEÚTICAS**

GLAFORNIL está indicado junto con las normas higiénico-dietéticas, para tratar al paciente diabético.

"Como monoterapia, está indicado como coadyuvante de la dieta y ejercicio para disminuir la glicemia en pacientes adultos y niños mayores de 10 años con diabetes tipo II cuya hiperglicemia no puede ser controlada solamente con dieta"

Puede ser empleada conjuntamente con sulfonilurea o insulina para mejorar control glicémico.

**CONTRAINDICACIONES**

GLAFORNIL está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a metformina o cualquiera de los excipientes.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina menor a 30 mL/min o TFG<sub>e</sub> menor a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- 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 del miocardio reciente,
  - Shock o colapso cardiovascular
  - Cirugía mayor optativa, ver sección "Advertencias y Precauciones especiales de uso".
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (tales como acidosis láctica, cetoacidosis diabética)
- Pre-coma diabético.
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

Condiciones agudas con potencial de alterar la función renal, tales como

- Deshidratación
- Infección severa
- Shock

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 sólo 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 sólo después de que la función renal haya sido re-evaluada y haya resultado normal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

**Embarazo**

La hiperglucemia en la fase periconcepcional y/o durante el embarazo afecta al menos al 10% de todos los nacimientos en todo el mundo. La madre corre el riesgo de sufrir hipertensión y preeclampsia inducidas por el embarazo, aumento excesivo de peso durante la gestación y complicaciones en el parto. Un control glucémico insuficiente conduce a un riesgo tres veces mayor de pérdida del embarazo que en mujeres normoglucémicas. El riesgo estimado de malformación se duplica.

Un estudio de cohorte basado en registros (10 129 resultados de embarazo) en niños con exposición intrauterina a metformina sola (3967 resultados de embarazo), metformina en combinación con insulina (889 resultados de embarazo) e insulina sola (5273 resultados de embarazo) no identificó un aumento del riesgo de resultados adversos graves.

Los datos publicados (metaanálisis, estudios clínicos y registros) no indican un mayor riesgo de anomalías congénitas ni de toxicidad feto/neonatal tras la exposición a metformina en la fase periconcepcional y/o durante el embarazo.

Los niños expuestos a la metformina en el útero pueden tener un peso al nacer más bajo que los expuestos a la insulina. Hay pruebas limitadas y contradictorias sobre el efecto de la metformina en el resultado del peso a largo plazo de los niños expuestos en el útero. Es muy probable que la exposición a metformina en el útero no tenga un impacto negativo en el desarrollo social motor de los niños de hasta 4 años. No se puede establecer el riesgo en niños mayores de 4 años debido a la limitación de los datos disponibles.

Si es clínicamente necesario, se puede considerar el uso de metformina en mujeres embarazadas o que planean quedar embarazadas. Los niveles de glucosa en sangre deben mantenerse lo más cerca posible de lo normal.

Si la metformina por sí sola no es suficiente para mantener los niveles normales de glucosa en sangre, los pacientes deben usar insulina adicional o alternativamente.

**Lactancia**

La metformina se excreta en la leche de ratas lactantes.

La metformina se excreta en la leche materna humana en cantidades muy pequeñas. No se observaron efectos adversos en recién nacidos/niños lactantes. Sin embargo, dado que solo se dispone de datos limitados, no se recomienda amamantar durante el tratamiento con metformina. La decisión de interrumpir la lactancia o interrumpir la metformina debe tener en cuenta el beneficio de la lactancia, la importancia del medicamento para la madre y el riesgo potencial de efectos adversos en el lactante.

**INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN****Combinaciones no recomendadas****Alcohol**

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.

**Agentes 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

Para la administración intra-arterial de medios de contraste yodados, metformina debe ser discontinuada 48 horas antes del análisis, y no reanudar antes de transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y confirmar su normalidad.

**Combinaciones que requieren precaución en su uso**

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 tas 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 rifampicina) 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.

**Colesevelam**

Colesevelam aumenta los niveles sanguíneos de la metformina cuando se coadministra con metformina (incremento de la AUC, sin un aumento significativo en C<sub>máx</sub>).

**REACCIONES ADVERSAS**

- 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. Un leve aumento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Trastornos sistema nervioso: Sabor metálico (3%) es común.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Reacción en piel tal como Eritema, prurito y urticaria 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. 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 hepato biliares: Anormalidades en la función del hígado o hepatitis son muy raras (<0.01%) y se resuelven con la discontinuación de metformina.

**ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

Las drogas hipoglicemiantes orales están indicadas en el tratamiento de la diabetes que comienza, no quetogénica, solo cuando la condición no puede ser controlada adecuadamente con dieta y reducción

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

del exceso de peso solamente. A causa del aumento del riesgo cardiovascular que aparece asociado a las drogas hipoglicemiantes orales, estas drogas podrían ser usadas después de plena consideración de esta especial advertencia.

Este producto no debe ser usado como tratamiento de la obesidad.

### **ACIDOSIS LACTICA**

La acidosis láctica es una complicación metabólica poco frecuente, pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento inmediato). Factores de riesgo asociados, 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), (ver también sección "Contraindicaciones")

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:

La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidósica, dolor abdominal e hipotermia seguidos de coma. Los hallazgos de laboratorio incluyen reducción del pH sanguíneo, niveles plasmáticos de lactato sobre 5 mmol/L y aumento en el intervalo aniónico y en la proporción lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica, el paciente debiera ser hospitalizado inmediatamente (ver también 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 descontinuada, 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 los riñones, se recomienda que el clearance de creatinina (esto se puede ser estimado mediante la creatinina usando la fórmula de Cockcroft-Gault) o TFGe se deben determinar antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, en forma regular:

- al menos anualmente en pacientes con función renal normal,
- al menos cada tres a seis meses en pacientes con clearance de creatinina entre 45 y 59 mL/min o TFGe entre 45 y 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> cerca de niveles más bajos de lo normal y en pacientes ancianos.
- al menos cada tres meses en pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 44 o TFG entre 30 y 44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En caso de clearance de creatinina esté por debajo de 30 mL/min o TFGe esté por debajo de 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente, metformina está contraindicada (ver sección contraindicaciones)

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

pueden dañar agudamente la función renal (tales como hipertensivo, diuréticos o NSAIDs). En las condiciones agudas mencionadas, metformina debe ser descontinuada inmediata y al menos temporalmente hasta que la situación se aclare.

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 contraindicaciones)

**Administración de agentes de contraste yodados:**

Dado que la administración intravascular de medios de contraste yodados en estudios radiológicos puede producir insuficiencia renal 48 horas antes y no reanudar hasta transcurridas 48 horas, sólo después de reevaluar la función renal y considerarse normal.

**Cirugía**

Metformina clorhidrato debiera discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y no debiera reanudar antes de transcurridas 48 horas.

**Otras precauciones:**

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.

Los análisis de laboratorio regulares para el monitoreo de la diabetes debieran realizarse en forma periódica.

Metformina en monoterapia nunca causa hipoglicemia, sin embargo, se recomienda tener precaución al utilizarla en combinación con insulina u otro antidiabético oral (ej. sulfonilureas o meglitinidas).

Se recomienda controlar anualmente los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumentan con el aumento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y / o en pacientes con factores de riesgo que se sabe que causan deficiencia de vitamina B12.

**Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria**

La monoterapia con GLAFORNIL 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).

**SOBREDOSIS**

No se ha detectado hipoglicemia con dosis de metformina de hasta 85 g, aunque sí ha ocurrido acidosis láctica en dichas circunstancias. Una alta dosis o los riesgos concomitantes de metformina pueden causar acidosis láctica. Una acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más efectivo es la hemodiálisis.

**VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIFICACION**

La dosificación debe ser individualizada en base a la efectividad y tolerancia, no excediendo la dosis máxima recomendada.

GLAFORNIL es de administración oral.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**GLAFORNIL 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 1000 mg**

La dosificación inicial usual es de 500 mg 2-3 veces al día (1 comprimido recubierto de GLAFORNIL 500 2-3 veces al día) o 850 mg 1-2 veces al día con o después de las comidas. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ser ajustada sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. El aumento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. En pacientes que reciben una dosis alta (2000 mg por día) es posible remplazar dos GLAFORNIL de 500 mg en comprimidos recubiertos por un GLAFORNIL de 1000 mg.

La dosis máxima diaria recomendada de Metformina es de 2550 mg en adultos tomado en tres dosis. Si se transfiere desde otro agente antidiabético oral, discontinúe el otro agente e iniciar la metformina a la dosis indicada anteriormente.

**Combinación con insulina:**

La metformina y la insulina se pueden usar en terapia combinada para lograr un mejor control de la glucosa en sangre. La metformina debe ser iniciada a la dosis indicada anteriormente, mientras que la dosis de insulina se ajusta sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre.

**Niños (10 a 16 años)**

La dosis inicial habitual es de 500 mg o 850 mg una vez al día, con o después de las comidas. Después de 10 a 15 días, la dosis debe ser ajustada sobre la base de las mediciones de glucosa en sangre. Un leve aumento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal. La dosis diaria máxima recomendada es de 2000 mg de metformina, tomada en 2 o 3 dosis al día.

**Pacientes con insuficiencia renal**

La metformina se puede usar en pacientes con insuficiencia renal moderada estadio 3 (Clearance de creatinina entre 30 y 59 mL/min) o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 30 y 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 o 850 mg de metformina clorhidrato, una vez al día. La dosis máxima es de 1000 mg al día, dada en dos dosis.~~
- Pacientes con TFGe entre 45 y 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Clearance de creatinina entre 45 y 59 mL/min) la dosis máxima total es de 2000 mg. La dosis inicial es a lo más la mitad de la dosis máxima.
- Pacientes con TFGe entre 30 y 44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (Clearance de creatinina entre 30 y 44 mL/min) la dosis máxima total es de 1000 mg. La dosis inicial es a lo más la mitad de la dosis máxima.

**Dividido en 2-3 dosis diarias**

La función renal debe ser monitoreada estrechamente:

- Cada 3 – 6 meses en pacientes con clearance de creatinina entre 45 y 59 mL/min o TFGe entre 45 y 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Cada 3 meses en pacientes con clearance de creatinina entre 30 y 44 mL/min o TFGe entre 30 y 44 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Si el clearance de creatinina o TFGe cae por debajo de 30 mL/min o 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente, 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.

**PRESENTACION**

GLAFORNIL 500 se presenta en envases de X comprimidos recubiertos.

GLAFORNIL 850 se presenta en envases de X comprimidos recubiertos.

GLAFORNIL 1000 se presenta en envases de X comprimidos recubiertos.

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