



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 8440

BUENOS AIRES, 15 DIC 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013410-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLIMEPLIC MET 2 - 4 / GLIMEPIRIDA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GLIMEPIRIDA 2 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; GLIMEPIRIDA 4 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado N° 55.051.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8440

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 120 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLIMEPLIC MET 2 - 4 / GLIMEPIRIDA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GLIMEPIRIDA 2 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; GLIMEPIRIDA 4 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado N° 55.051 y Disposición N° 3248/09, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 25 a 66, para los prospectos y de fojas 82 a 96, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **8440**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3248/09 los prospectos autorizados por las fojas 25 a 38 y la información para el paciente autorizada por las fojas 82 a 86, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

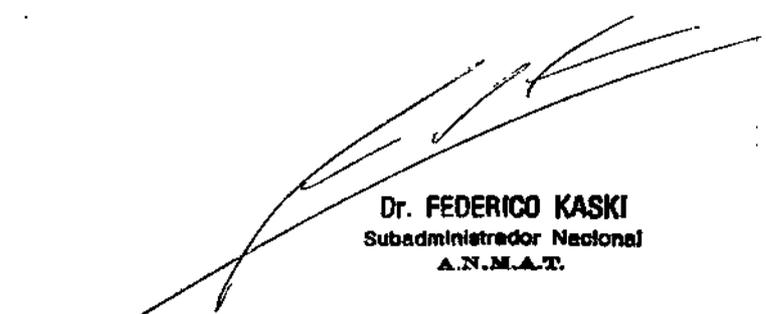
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.051 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013410-14-7

DISPOSICIÓN N° **8440**

Jfs



Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8440** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.051 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLIMEPLIC MET 2 - 4 / GLIMEPIRIDA - METFORMINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GLIMEPIRIDA 2 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; GLIMEPIRIDA 4 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3248/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019435-08-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 3248/09.	Prospectos de fs. 25 a 66, corresponde desglosar de fs. 25 a 38. Información para el paciente de fs. 82 a 96, corresponde desglosar de fs. 82 a 86.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.051 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

15 DIC 2014

Expediente N° 1-0047-0000-013410-14-7

DISPOSICIÓN N° **8440**

Jfs


Dr. FEDERICO KASKI
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



BALIARDA S.A.

Proyecto de Prospecto
GLIMEPLIC MET 2 / 4
GLIMEPIRIDA 2 / 4 mg
METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

FÓRMULA

GLIMEPLIC MET 2

Cada comprimido recubierto contiene: Glimepirida 2 mg; Metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: povidona, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, laca de azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

GLIMEPLIC MET 4

Cada comprimido recubierto contiene: Glimepirida 4 mg; Metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: povidona, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral. (Código ATC: A10BD)

INDICACIONES:

Tratamiento adyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) en pacientes cuya glucemia no puede controlarse adecuadamente mediante la dieta y el ejercicio físico.

Tratamiento de segunda línea de la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2) en pacientes cuya glucemia no puede controlarse adecuadamente mediante la dieta, el ejercicio físico y la monoterapia con una sulfonilurea o metformina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Glimeplic Met contiene metformina y glimepirida, dos agentes antidiabéticos con mecanismos de acción complementarios.

Glimepirida es un hipoglucemiante activo por vía oral perteneciente a la familia de las sulfonilureas. Su acción principal es la estimulación de la liberación de insulina por células beta pancreáticas, a través de un aumento de la respuesta de las células beta al estímulo fisiológico de la glucosa. La condición previa para la obtención de un efecto con glimepirida es la existencia de una producción endógena de insulina por las células beta.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
I.N. 14.475

Glimepirida se liga con un rápido recambio a una proteína de membrana de la célula beta asociada a un canal de potasio dependiente de ATP, en un sitio diferente al de otras sulfonilureas, pero al igual que estas, glimepirida regula la secreción de insulina cerrando los canales de potasio dependientes de ATP a nivel de la membrana de la célula beta. El cierre de los canales potásicos induce una despolarización de la membrana, lo que resulta (por apertura de los canales de calcio) en un aumento del influjo de calcio a las células. El aumento de la concentración de calcio intracelular estimula la liberación de insulina por exocitosis.

Asimismo, glimepirida parece tener marcados efectos extrapancreáticos también postulados en el caso de otras sulfonilureas. Entre estos se encuentra un aumento de la sensibilidad del tejido periférico a insulina y una disminución de la recaptación de la insulina por el hígado.

Glimepirida aumenta rápidamente el número de moléculas de transporte de glucosa activas en la membrana plasmática de adipocitos y miocitos. El mayor ingreso de glucosa produce la activación de la glicosilfosfatidilinositol fosfalipasa C específica, como consecuencia los niveles de AMPc celular decrecen, causando la reducción de la actividad de la proteinquinasa 1, esto a su vez produce la estimulación del metabolismo de la glucosa.

Glimepirida eleva la concentración intracelular de fructosa - 2,6 - difosfato en el hígado, lo que inhibe a su vez la gluconeogénesis.

La metformina es un hipoglucemiante oral de la clase de las biguanidas. Disminuye la hiperglucemia en pacientes diabéticos sin estimular la secreción de insulina; es por ello que no causa hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados únicamente con metformina.

Mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucemia basal y postprandial.

El mecanismo de acción de la metformina no está exactamente dilucidado, pero parece que sus efectos resultan, en presencia de insulina, en un aumento de la utilización celular de glucosa, en un aumento del número de receptores de insulina, en la inhibición de la gluconeogénesis, y en una disminución de la absorción intestinal de glucosa.

En pacientes con diabetes tipo 2 no adecuadamente controlada mediante la monoterapia con metformina o glimepirida, se ha demostrado que la asociación de ambas drogas posee un efecto sinérgico sobre el control de la glucemia.

FARMACOCINÉTICA:

- Glimepirida:

Absorción: tras la administración oral de glimepirida la absorción es rápida y completa, alcanzando niveles plasmáticos máximos luego de alrededor de 2,5 horas de la administración. La biodisponibilidad es del 100%. La absorción de glimepirida no se modifica significativamente con la ingesta de alimentos. Sólo la velocidad de absorción es levemente enlentecida.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 14.475

A dosis terapéuticas, la $C_{\text{máx}}$ y el ABC varían en forma lineal con la dosis administrada.

Los parámetros farmacocinéticos de glimepirida no se modifican con la administración repetida. La variabilidad intra individuo es muy baja y no hay riesgo de acumulación.

Distribución: el volumen de distribución es muy bajo (aproximadamente de 8,8 l) y corresponde aproximadamente al de la albúmina; a dosis terapéuticas la unión a proteínas plasmáticas es superior al 99 %.

En animales, se ha observado excreción de glimepirida en la leche.

Glimepirida atraviesa la placenta. El pasaje a través de la barrera hematoencefálica es escaso.

Metabolismo y Eliminación: la vida media de eliminación es de 5 a 8 horas, y con altas dosis de glimepirida se prolonga ligeramente. Glimepirida es metabolizada completamente, probablemente en el hígado, con producción de dos metabolitos principales (hidroxi y carboxi derivados) que son eliminados principalmente en orina (58 %) y en heces (35 %). El hidroxi derivado posee una vida media de eliminación de 3-6 horas y posee una eficacia menor que glimepirida (aproximadamente 50 %). El carboxi derivado posee una vida media de eliminación de 5 - 6 horas.

- Metformina:

Absorción: aproximadamente el 50 % de la dosis oral administrada es absorbida, pero la biodisponibilidad disminuye con el aumento de la dosis.

Distribución: el volumen de distribución aparente (V/F) de la metformina luego de dosis orales únicas de 850 mg de clorhidrato de metformina fue de 654 ± 358 l.

La metformina no se une a proteínas plasmáticas.

Metabolismo: no sufre metabolismo hepático ni excreción biliar. Es excretada sin cambios en la orina.

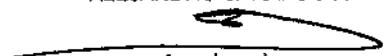
Eliminación: el clearance renal es aproximadamente 3,5 veces superior al clearance de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la principal ruta de eliminación de metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90 % de la droga absorbida es eliminada por vía renal dentro de las primeras 24 horas, con una vida media plasmática de eliminación de aproximadamente 6,2 horas. En sangre, la vida media de eliminación es aproximadamente 17,6 horas, sugiriendo que la masa de eritrocitos puede ser un compartimiento de distribución.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:

Insuficiencia renal: en pacientes con el clearance de creatinina disminuido, el clearance plasmático de glimepirida tiende a aumentar y las concentraciones plasmáticas promedio disminuyen, probablemente como consecuencia de una eliminación más rápida a raíz de una menor fijación a proteínas. La eliminación renal de los metabolitos está disminuida.

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media plasmática de metformina aumenta y el clearance disminuye aproximadamente en forma proporcional con el de creatinina.

ALEJANDRO SARAFUGLU


Apoderado


DANIELA VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
I. N. 44.475

8440



BALIARDA S.A.

Pacientes ancianos: la cinética de glibeprida no se modifica significativamente con la edad (mayores de 65 años).

Estudios farmacocinéticos en ancianos sanos indican una disminución en el clearance plasmático total de la metformina y un aumento en su vida media plasmática y $C_{máx}$, en comparación con voluntarios jóvenes.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento debe comenzarse con la dosis menor, seguida de una titulación gradual, a fin de reducir las reacciones adversas gastrointestinales e identificar la dosis mínima necesaria para un control adecuado de la glucemia en cada paciente.

La dosis se determinará en base a los resultados de glucemia y glucosuria, debiendo establecerse la dosis mínima suficiente para lograr el balance metabólico adecuado. Se recomienda asimismo realizar determinaciones regulares de la proporción de hemoglobina glicosilada.

El olvido de una dosis jamás debe corregirse con la toma ulterior de una dosis más alta. Las medidas a adoptar ante equivocaciones como olvidar una dosis u omitir una comida, o cuando una dosis no puede tomarse en el horario prescrito, deben ser acordadas previamente entre médico y paciente.

- Tratamiento inicial:

Dosis inicial recomendada: ½ a 1 comprimido recubierto de Glimepic Met 2 una vez por día.

- Tratamiento de segunda línea:

En el caso de pacientes insuficientemente controlados con una sulfonilurea o con metformina como monoterapia, se recomienda una dosis inicial de ½ a 1 comprimido recubierto de Glimepic Met 2 una vez por día.

Con el objeto de evitar una reacción hipoglucémica, la dosis inicial de Glimepic Met no debe exceder la dosis diaria de la sulfonilurea o metformina administradas hasta entonces.

Pacientes tratados con glibeprida y metformina por separado pueden ser transferidos a Glimepic Met en las dosis tituladas o realizar una nueva titulación de la dosis, según criterio médico.

De acuerdo con los requerimientos del paciente podrá considerarse la administración de dosis adicionales de glibeprida o metformina, si éstas no coinciden con las provistas por Glimepic Met.

Ajuste subsiguiente de la dosis

La dosis podrá ajustarse, a intervalos de 2 semanas, hasta alcanzar un control óptimo de la glucemia.

Los requerimientos diarios de hipoglucemiantes pueden disminuir durante el curso del tratamiento, por lo tanto, a fin de evitar la precipitación de hipoglucemia debe considerarse - en base a los resultados del control metabólico - una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento. Asimismo debe considerarse un ajuste de la dosis en caso de variación de peso del paciente, cambio en su estilo de vida o presencia de otros factores que eleven el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.

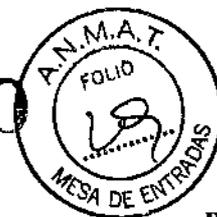
En el proceso de titulación de dosis deberá considerarse que la dosis máxima a administrar de glibeprida es de 8 mg/día, y la de metformina es de 3 g/día.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.R. 14.875

8440



BALIARDA S.A.

Situaciones clínicas particulares:

Pacientes ancianos, debilitados o malnutridos: en pacientes ancianos, la dosis inicial y de mantenimiento debe ser cuidadosamente seleccionada, debido al incremento en la incidencia de trastornos de la función renal en este grupo etario. Cualquier ajuste de la dosis debe basarse en una cuidadosa evaluación de la función renal.

En general, en pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, el producto no debe ser titulado hasta la dosis máxima a fin de evitar una reacción hipoglucémica. Se recomienda el monitoreo regular de la función renal a fin de prevenir la acidosis láctica asociada a metformina, particularmente en pacientes ancianos (Véase ADVERTENCIAS).

Modo de administración:

Administrar con suficiente cantidad de líquido, con las comidas. Es muy importante no omitir comidas después de haber ingerido los comprimidos.

Las dosis altas son mejor toleradas si se las distribuye en dos (mañana y noche) ó tres tomas diarias (mañana, tarde y noche).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, a otras sulfonilureas o a otras sulfonamidas. Diabetes mellitus insulino – dependiente (tipo 1). Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma. Patología aguda que implique riesgos de alteración de la función renal: deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos y/o hipóxicos severos (shock, septicemias, infección urinaria, neumopatía), infarto agudo de miocardio. Exploración radiológica con administración intravenosa de medios de contraste iodados. Insuficiencia renal orgánica o funcional, aún si es moderada (creatinina > 1,5 mg/dl en hombres y > 1,4 mg/dl en mujeres o alteración del clearance de creatinina). Insuficiencia hepática. Alcoholismo. Insuficiencia respiratoria. Insuficiencia cardíaca. Pre y post-quirúrgico. Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

Riesgo cardiovascular: la administración de drogas hipoglucemiantes se ha asociado con una mortalidad cardiovascular incrementada en comparación con la dieta sola o la dieta más insulina. Un estudio clínico prospectivo de larga duración diseñado para evaluar la eficacia del descenso de la glucosa en la prevención o retraso de las complicaciones vasculares en pacientes con diabetes no insulino dependiente reportó que los pacientes tratados durante 5-8 años con dieta más dosis fijas de tolbutamida (1,5 gramos por día) presentaron una tasa de mortalidad cardiovascular de aproximadamente 2 ½ veces superior a la de los pacientes tratados con dieta sola.

Aunque solamente una droga de la clase de las sulfonilureas (tolbutamida) fue incluida en este estudio, es prudente considerar que esta advertencia pueda también aplicarse a otras drogas hipoglucemiantes orales de esta clase, en vista de la similitud en el modo de acción y en la estructura química.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
I.E.N. 14.475

Pérdida del control de la glucemia: en pacientes estabilizados que son sometidos a situaciones de stress tales como traumatismos, cirugías, e infecciones, puede haber un deterioro de la regulación de la glucemia, pudiendo ser necesaria la sustitución transitoria por insulina para mantener un buen control metabólico.

Acidosis láctica: la acumulación de metformina puede provocar, en raros casos, acidosis láctica como efecto secundario.

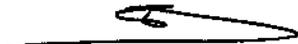
Debido a que la acidosis láctica representa un desorden metabólico potencialmente letal, los factores predisponentes o aquellos que la favorecen deben ser considerados y las contraindicaciones deben ser estrictamente respetadas.

La acidosis láctica también puede ocurrir en asociación con un número de condiciones fisiopatológicas, incluyendo hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia. Está caracterizada por niveles de lactato sanguíneos elevados ($> 5 \text{ mmol / l}$), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un incremento del gap aniónico, y un incremento de la relación lactato / piruvato. Cuando la metformina resultó ser la causa de la acidosis láctica, los niveles plasmáticos de metformina generalmente encontrados fueron $> 5 \mu\text{g / ml}$.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina es muy baja (aproximadamente 0,03 casos / 1000 pacientes, con aproximadamente 0,015 casos fatales / 1000 pacientes). Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, frecuentemente en el contexto de problemas quirúrgicos/médicos múltiples concomitantes, y medicaciones múltiples concomitantes. Los pacientes con falla cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con falla cardíaca congestiva aguda o inestable en quienes existe riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, el riesgo de acidosis láctica está incrementado. El riesgo de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica puede, en consecuencia, disminuir significativamente si se practica un monitoreo regular de la función renal y se administra la menor dosis efectiva. En particular, el tratamiento de los ancianos debe ser acompañado por un monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento en pacientes mayores de 80 años no debe ser iniciado a menos que la medición de la creatinina sérica demuestre que la función renal no está disminuida, ya que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento debe ser rápidamente discontinuado en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o sepsis.

El comienzo de la acidosis láctica se acompaña solamente por síntomas no específicos tales como malestar, mialgias, hiperventilación, incremento de la somnolencia, y dolor abdominal no específico con acidosis más marcada. Puede presentarse hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes. Ante la sospecha de que los síntomas pueden corresponder a acidosis láctica, se recomienda discontinuar el tratamiento inmediatamente y requerir atención médica de urgencia.

ALEJANDRO SARAFOLU


Apoderado
DANIEL WILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N. 4.475

8440



BALIARDA S.A.

Serán de utilidad diagnóstica la determinación de electrolitos séricos, cetonas, glucosa sanguínea, pH sanguíneo, niveles de lactato, y aún los niveles plasmáticos de metformina.

Niveles de lactato plasmático venoso en ayunas superiores al límite normal superior pero menores de 5 mmol / l en pacientes tratados con metformina, no necesariamente indican acidosis láctica inminente y pueden ser atribuibles a otros mecanismos, tales como diabetes pobremente controlada y obesidad, actividad física vigorosa, problemas técnicos en el manipuleo de la muestra.

Una vez que el paciente está estabilizado con cualquier nivel de dosis del producto, los síntomas gastrointestinales, comunes al inicio del tratamiento, probablemente no se asocien a metformina. Estos podrían deberse a acidosis láctica u otra patología severa.

Deberá sospecharse acidosis láctica en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con un clearance de creatinina de hasta 170 ml/min bajo condiciones hemodinámicas normales), se recomienda una hemodiálisis rápida a fin de corregir la acidosis y remover la metformina acumulada. Este tratamiento frecuentemente resulta en una reversión pronta de los síntomas y en la recuperación.

Reacciones de hipersensibilidad: se han notificado reportes post comercialización de reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones serias como anafilaxia, angioedema y síndrome de Stevens-Johnson, en pacientes tratados con glimepirida. Con la administración de metformina, en raros casos se ha reportado shock anafiláctico, y en casos aislados, leucopenia y trombocitopenia.

Si se sospecha la ocurrencia de una reacción de hipersensibilidad, se recomienda discontinuar inmediatamente el tratamiento con el producto, evaluar otras posibles causas de la reacción y establecer un tratamiento alternativo para la diabetes.

Capacidad para conducir: debe advertirse a los pacientes que conduzcan vehículos, operen maquinarias peligrosas, o desempeñen tareas que requieran completa alerta mental, que el producto puede influir sobre la capacidad de reacción particularmente al comienzo del tratamiento, durante el ajuste de la dosis, especialmente si se asocia con alcohol.

PRECAUCIONES:

Generales: durante el tratamiento con el producto deberán realizarse controles regulares de glucosa en sangre y orina y de la hemoglobina glicosilada.

Hipoglucemia: el producto puede producir hipoglucemia, en consecuencia, la selección apropiada del paciente, la dosis, y la adecuada instrucción del paciente son fundamentales para evitar episodios hipoglucémicos. La hipoglucemia tiene mayor probabilidad de ocurrir cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio no es compensado con suplementación calórica, o durante el uso concomitante con otras drogas hipoglucemiantes o alcohol. Pacientes con insuficiencia renal son más sensibles al efecto hipoglucemiante de la glimepirida y pueden presentar un incremento en los niveles de

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL LLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
12/14/75

8440



BALIARDA S.A.

metformina. La insuficiencia hepática puede disminuir la capacidad de gluconeogénesis y conducir a una elevación en los niveles de metformina, con lo cual se incrementa el riesgo de reacciones hipoglucémicas serias. Los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, con insuficiencia adrenal o pituitaria o intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucemiantes de las drogas. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en ancianos, en pacientes con neuropatía autonómica, y en pacientes tratados con bloqueantes beta-adrenérgicos u otros fármacos simpaticolíticos.

Monitoreo de la función renal: antes de comenzar el tratamiento con Glimeplic Met y al menos anualmente a partir de entonces, se deberá evaluar la función renal y verificar que es normal. En pacientes en los cuales se prevea el desarrollo de una disfunción renal, se deberá evaluar la función renal con más frecuencia y el producto deberá discontinuarse si se evidencia insuficiencia renal.

El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica se incrementa con el grado de disfunción renal. Por lo tanto, pacientes con niveles de creatinina sérica mayores al límite normal superior para su edad no deben ser tratados con Glimeplic Met.

Estudios con contraste yodado endovenoso: los estudios radiológicos tales como por ejemplo: urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía, y tomografía computada, pueden conducir a alteraciones agudas de la función renal y han sido asociados con acidosis láctica en pacientes tratados con metformina (Véase CONTRAINDICACIONES). Se deberá discontinuar el tratamiento con el producto antes del procedimiento y hasta las 48 horas subsiguientes al mismo, y reinstaurarlo solo luego de que la función renal haya sido re-evaluada y la misma resultara normal.

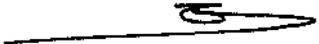
Estados hipóxicos: colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, falla cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia han sido asociadas con acidosis láctica y también pueden causar azoemia prerrenal. Cuando dichos eventos ocurren en pacientes tratados con el producto, el tratamiento debe discontinuarse inmediatamente.

Procedimientos quirúrgicos: el tratamiento debe ser discontinuado temporariamente ante cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con ingesta restringida de alimentos y fluidos) y no debe reinstaurarse hasta que el paciente reanude la ingesta oral, y la evaluación de la función renal haya resultado normal.

Ingesta de alcohol: los pacientes deben evitar la ingesta excesiva de alcohol, crónica o aguda, durante el tratamiento con el producto. El alcohol potencia los efectos de metformina sobre el metabolismo del lactato. Debido a su efecto sobre la capacidad gluconeogénica del hígado, el alcohol puede aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Niveles de vitamina B₁₂: aquellos individuos con ingesta o absorción inadecuada de vitamina B₁₂ o calcio, parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂ asociados al tratamiento con metformina. En estos pacientes, puede ser útil la medición de la vitamina B₁₂ dos o tres veces al año.

ALEJANDRO SARAFOGLU


Apoderado
DANIEL ALLALZA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.I. 14475

8440



BALIARDA S.A.

Disfunción hepática: dado que la disfunción hepática ha sido asociada en algunos casos con acidosis láctica, se deberá evitar la administración del producto en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Cambios clínicos en pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlados: los pacientes con diabetes tipo 2 previamente bien controlada que desarrollan anormalidades de laboratorio o enfermedad clínica, especialmente con síntomas poco definidos, deberán ser evaluados de inmediato debido a la posibilidad de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación deberá incluir la determinación de electrolitos séricos, cetonas, glucemia, y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles plasmáticos de metformina. Ante cualquier tipo de acidosis, se deberá discontinuar el tratamiento con Glimepic Met y se administrarán las medidas correctivas apropiadas.

Anemia hemolítica: la administración de sulfonilureas puede causar anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Por tal motivo, Glimepic Met debe utilizarse con precaución en estos pacientes, y debe considerarse el uso de fármacos que no pertenezcan al grupo de las sulfonilureas como alternativa. Se han notificado con glimepirida reportes post comercialización de anemia hemolítica en pacientes que no poseen deficiencia de G6PD.

Empleo pediátrico: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes pediátricos.

Empleo en geriatría: dado que el envejecimiento se asocia con reducción de la función renal, el producto debe ser usado con precaución en pacientes geriátricos (Véase POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Se recomienda el monitoreo regular de la función renal.

Insuficiencia renal: se recomienda precaución durante la administración del producto en pacientes con insuficiencia renal dado que estos pacientes pueden ser más sensibles al efecto hipoglucemiante del producto.

Embarazo: estudios recientes revelan que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo se asocian con una alta incidencia de alteraciones congénitas. Muchos expertos recomiendan el empleo de insulina durante el embarazo.

Si bien los estudios de reproducción en animales con metformina no han demostrado riesgo teratogénico, la administración de un hipoglucemiante oral, puede provocar desórdenes metabólicos graves e implicar un riesgo de malformaciones.

La experimentación animal con glimepirida ha demostrado la existencia de efectos teratogénicos, embriotóxicos e hipoglucemia fetal.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con la combinación o sus componentes por separado, el producto no debe ser usado durante el embarazo.

Lactancia: glimepirida y metformina son excretadas en la leche materna. En consecuencia, se deberá optar por discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia que el producto posea para la madre.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO

I.R. 14.475

8440



BALIARDA S.A.

Interacciones medicamentosas

- Con glimepirida / metformina:

Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden llevar a la pérdida del control de la glucemia alcanzado con el producto. Estas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio, isoniazida, danazol, glucagon, somatropina, inhibidores de la proteasa, antipsicóticos atípicos (como olanzapina y clozapina), barbitúricos, diazóxido, laxantes y rifampicina. Cuando estas drogas sean co-administradas con Glimepic Met, el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado. Cuando estas drogas sean discontinuadas en pacientes tratados con el producto, debido al riesgo de hipoglucemia, será necesario un cuidadoso seguimiento del paciente.

- Con glimepirida:

Aspirina: la administración concomitante de 1 g tres veces al día de aspirina y glimepirida conduce a una disminución del 34 % y 4 % en el ABC y $C_{máx}$ de glimepirida, respectivamente. No obstante, no se observaron cambios en las concentraciones plasmáticas de glucosa y péptico C.

Anticoagulantes orales: la administración concomitante de 4 mg de glimepirida diarios no alteró las características farmacocinéticas ni la unión a proteínas de warfarina luego de la administración de una dosis única de 25 mg de warfarina. Sin embargo, se observó una leve disminución de la respuesta farmacodinámica de warfarina.

Propranolol: la administración concomitante de 40 mg de propranolol tres veces al día y glimepirida incrementó significativamente la $C_{máx}$, el ABC y el $t_{1/2}$ de glimepirida en 23 %, 22 % y 15 % respectivamente y disminuyó el clearance un 18 %.

Colesevelam: el ABC y la $C_{máx}$ de glimepirida se redujo al administrarse concomitantemente con colesevelam. Sin embargo, la absorción no se vio disminuida cuando glimepirida fue administrada 4 horas antes de colesevelam.

Miconazol: se ha reportado una potencial interacción entre miconazol oral y agentes hipoglucemiantes orales que conducen a hipoglucemia severa. Se desconoce si dicha interacción también ocurre con miconazol por vía intravenosa, tópica o vaginal.

Alcohol: el consumo crónico o agudo de alcohol, puede aumentar o disminuir la acción hipoglucemiante de glimepirida de modo impredecible.

Simpaticolíticos: bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos tales como los betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia pueden estar disminuidos o ausentes. Los betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden ocasionar aumento o disminución del efecto hipoglucemiante; guanetidina puede causar aumento de dicho efecto.

Drogas metabolizadas por el CYP 450: se ha reportado una potencial interacción con otras drogas metabolizadas por el citocromo P450 2C9, tales como fenitoína, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, y ácido

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
T.N. 45.475

8440



BALIARDA S.A.

mefenámico. Puede ocurrir una interacción entre glimepirida e inhibidores (ej. fluconazol) o inductores (ej. rifampicina) del CYP 450 2C9.

Otras: algunos fármacos administrados simultáneamente con las sulfonilureas pueden potenciar la acción hipoglucemiantes de las sulfonilureas. Entre los fármacos que pueden potenciar la acción hipoglucemiante de glimepirida se incluyen: medicamentos antidiabéticos orales, acetato de pramlintida, insulina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores H_2 , fibratos, propoxifeno, pentoxifilina, análogos de la somatostatina, anabólicos esteroides y andrógenos, ciclofosfamida, feniramidol, fluconazol, sulfipirazona, tetraciclinas, claritromicina, disopiramida, quinolonas y otras drogas con alta unión a proteínas, como fluoxetina, AINEs, salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, probenecid, cumarinas, inhibidores de la MAO, betabloqueantes. Dado el riesgo de hipoglucemia, el paciente bajo tratamiento concomitante con glimepirida y alguno de estos fármacos debe ser cuidadosamente observado. Cuando estas drogas son discontinuadas en un paciente tratado con glimepirida, el paciente debe ser observado cuidadosamente en busca de una posible pérdida del control de la glucemia.

- *Con Metformina:*

Furosemida: en un estudio de interacción metformina – furosemida de dosis única en voluntarios sanos, se observó que la $C_{máx}$ plasmática y sanguínea de metformina se elevó en un 22 % y el ABC en un 15 %, sin cambio significativo en el clearance renal de metformina. La $C_{máx}$ y el ABC de furosemida fueron un 31 % y un 12 % más bajos, respectivamente, que cuando se administró sola, y la vida media terminal disminuyó un 32 %, sin cambio significativo en el clearance renal de furosemida. No hay información disponible acerca de la interacción entre metformina y furosemida en el tratamiento crónico.

Nifedipina: un estudio de dosis únicas en voluntarios sanos mostró que la coadministración de nifedipina incrementó la $C_{máx}$ plasmática de metformina y el ABC en un 20 % y 9 % respectivamente, e incrementó la cantidad excretada en la orina. La metformina posee efectos mínimos sobre la nifedipina.

Drogas catiónicas: drogas catiónicas (por ej. amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina) que son eliminadas por secreción tubular renal, teóricamente tienen un potencial de interacción con metformina por competir por el sistema de transporte tubular renal. Dicha interacción se ha observado entre la metformina y la cimetidina en voluntarios sanos, verificándose incrementos del 60 % y del 40 % en la concentración sanguínea total y plasmática de metformina y en el ABC respectivamente. Metformina no afectó la farmacocinética de cimetidina. Aunque estas interacciones, excepto para cimetidina, son teóricas, se recomienda el monitoreo cuidadoso y el ajuste de dosis de metformina o de la droga catiónica excretada por secreción tubular renal proximal.

Otras: en estudios de interacción con dosis únicas en voluntarios sanos a los que se administró metformina conjuntamente con propranolol o ibuprofeno no se han observado alteraciones en los parámetros farmacocinéticos de las drogas administradas.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
I.R. 14.475

8440



BALIARDA S.A.

La unión de metformina a proteínas plasmáticas es despreciable. Por lo tanto, existe una menor probabilidad de interacción con drogas que presentan una alta unión a proteínas plasmáticas (ej. salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid), en comparación con las sulfonilureas, las cuales presentan una alta unión a proteínas plasmáticas.

REACCIONES ADVERSAS

-Glimepirida:

Hipoglucemia: en estudios clínicos, la incidencia observada de hipoglucemia en pacientes tratados con glimepirida estuvo comprendida entre 4 – 19,7%, dependiendo de la dosis.

Otros efectos adversos reportados con incidencia ≥ 5 % comprenden: mareos, cefalea, náuseas, síndrome gripal.

Aumento de peso: al igual que otras sulfonilureas, glimepirida puede producir aumento de peso corporal.

Efectos visuales: especialmente al comienzo del tratamiento, pueden presentarse trastornos visuales transitorios (cambios en la acomodación y / o visión borrosa), debido a variaciones en los niveles de glucemia.

Efectos gastrointestinales: con una incidencia menor del 1% se han observado: vómitos, dolor abdominal, sensación de plenitud y diarrea.

Raramente se ha reportado ictericia colestática con sulfonilureas y hepatitis, que puede conducir a insuficiencia hepática con amenaza para la vida del paciente.

Cambios en los parámetros de laboratorio: en estudios clínicos placebo-controlados con glimepirida se reportó con una incidencia del 1,9% y superior a placebo, un aumento de la alanina aminotransferasa sérica dos veces mayor al límite superior del rango de referencia.

Reacciones hematológicas: durante el tratamiento con sulfonilureas, en casos aislados se ha observado: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, anemia aplásica, y pancitopenia moderadas a severas.

Reacciones dermatológicas: con una incidencia < 1 % se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea (prurito, eritema, urticaria y erupciones morbiliformes o maculopapulares). En casos aislados estas reacciones leves pueden evolucionar a reacciones graves con disnea, disminución de la presión arterial y shock (incluso con amenaza para la vida). Se han reportado raros casos de porfiria cutánea tardía, fotosensibilidad cutánea y vasculitis alérgica. Puede ser posible una hipersensibilidad cruzada con otras sulfonilureas, sulfamidas y sus derivados.

Reacciones metabólicas: se ha reportado hiponatremia, más frecuente en pacientes polimedicados o con disfunciones que induzcan hiponatremia o aumento de la liberación de la hormona antidiurética. Con otras sulfonilureas se ha reportado el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), que se sugiere se debería a un aumento de la acción periférica de la ADH o de su liberación.

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 14.475

8440



BALIARDA S.A.

Pueden presentarse asimismo signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, humedecimiento de la piel, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitations, angina de pecho y arritmias cardíacas.

Otras reacciones: en casos aislados se han reportado porfirias hepáticas y reacciones tipo disulfiram.

- Metformina:

En estudios clínicos doble ciego, placebo-controlados con metformina (comprimidos de liberación inmediata) en pacientes con diabetes tipo 2, se reportaron con una incidencia $> 5\%$ y superior a placebo las siguientes reacciones adversas: diarrea, náuseas/vómitos, flatulencias, astenia, indigestión, discomfort abdominal, cefaleas. Son más frecuentes durante el inicio del tratamiento, y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

La diarrea llevó a la discontinuación del tratamiento en el 6% de los pacientes tratados con metformina. Además, las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con una incidencia entre el 1% y 5% y superior a placebo: heces anormales, hipoglucemia, mialgia, aturdimiento, disnea, trastornos en las uñas, rash, incremento de la sudoración, trastornos del gusto, discomfort en el pecho, escalofrío, síndrome gripal, enrojecimiento, palpitations.

En un estudio clínico mundial placebo controlado en más de 900 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con metformina en comprimidos de acción prolongada, las reacciones adversas reportadas con una incidencia superior al 5% y superior a placebo fueron: diarrea, náuseas / vómitos. La diarrea llevó a la discontinuación del tratamiento en el $0,6\%$ de los pacientes tratados con metformina. Con una incidencia entre el 1% y el 5% y superior a placebo se observaron: dolor abdominal, constipación, distensión abdominal, dispepsia/acidez, flatulencia, mareos, cefaleas, infección del tracto respiratorio superior, trastornos del gusto.

En raros casos se han reportado reacciones de hipersensibilidad. Raramente la metformina puede llevar a shock anafiláctico. En casos aislados, se ha observado leucopenia y trombocitopenia.

La administración de metformina durante un período prolongado puede conducir a una disminución de la absorción de vitamina B₁₂, así como del ácido fólico y, en raros casos, a una anemia megaloblástica.

SOBREDOSIFICACIÓN:

- Glimepirida:

Síntomas: la sobredosis de glimepirida puede conducir a hipoglucemia. Los síntomas pueden aparecer hasta 24 horas después de la ingestión (por ej. hambre voraz, sueño, temblores, agitación, irritabilidad, humor depresivo, cefaleas, y trastornos de sueño o déficit neurológico tales como trastornos del habla, de la vista, parálisis, pérdida del conocimiento hasta coma).

Tratamiento: El tratamiento inicial consiste en impedir la absorción de la droga favoreciendo la emesis o administrando carbón activado. Los síntomas hipoglucémicos leves sin pérdida de conciencia y sin signos neurológicos deben ser tratados con glucosa oral y ajustes de la dosis de glimepirida y/o de los patrones

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL WILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.N. 14.476

8440



BALIARDA S.A.

alimentarios. Debe realizarse un monitoreo minucioso del paciente hasta asegurarse que el mismo está fuera de peligro.

Las reacciones hipoglucémicas severas con pérdida del conocimiento, convulsiones o daño neurológico ocurren infrecuentemente, y requieren inmediata hospitalización. Los pacientes deben ser monitoreados por un mínimo de 24 – 48 hs. dado que la hipoglucemia puede recurrir luego de la recuperación aparente.

Lactantes y niños: cuando se trata la hipoglucemia por ingesta accidental de glimepirida, la dosis de glucosa a administrar debe ser cuidadosamente ajustada a fin de evitar una hiperglucemia peligrosa. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre.

- Metformina:

Síntomas: con dosis de hasta 85 g de metformina no se ha observado hipoglucemia, sin embargo, ha ocurrido acidosis láctica.

Tratamiento: dentro de los 30 minutos de la ingestión masiva puede practicarse un lavado gástrico y la inducción de la emesis. Se controlará la glucemia. Se vigilarán las cifras de urea, creatinina, lactatos y electrolitos en sangre. Se controlará la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se corregirán los desórdenes electrolíticos. Se tratará como acidosis láctica si el lactato es superior a 5 mEq/l y la disminución de aniones cae por debajo de los 7 mEq/l.

La hemodiálisis puede ser de utilidad para remover la droga acumulada en caso de sobredosis (véase ADVERTENCIAS).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE. 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN:

GLIMEPLIC MET 2 / 4: envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

GLIMEPLIC MET 2: comprimidos recubiertos, ranurados, oblongos, color celeste.

GLIMEPLIC MET 4: comprimidos recubiertos, ranurados, oblongos, color amarillo.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Conservación: Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.051

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL WILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
C.R. 44.475

8440



BALIARDA S.A.

Proyecto

Información para el paciente

GLIMEPLIC MET 2 / 4

GLIMEPIRIDA 2 / 4 mg

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Expendio bajo receta

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene GLIMEPLIC MET?

Contiene dos sustancias que disminuyen la glucosa en sangre (hipoglucemiantes): *glimepirida*, perteneciente a un grupo de medicamentos denominados sulfonilureas y *metformina*, perteneciente a una clase de medicamentos llamados biguanidas.

¿En qué pacientes está indicado el uso de GLIMEPLIC MET?

GLIMEPLIC MET está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos:

- Que no pueden alcanzar un control adecuado de la glucemia con dieta y ejercicio.
- Que no pueden alcanzar un control adecuado de la glucemia con metformina o con una sulfonilurea en monoterapia, junto con dieta y ejercicio.

¿En qué casos no debo tomar GLIMEPLIC MET?

No debe tomarlo si Usted:

- Sufre alergia a la glimepirida, a la metformina, a cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional"), o a otras sulfonilureas o sulfonamidas
- Padece diabetes mellitus tipo 1.
- Ha sufrido acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética.
- Ha sufrido recientemente deshidratación (diarrea, vómitos), fiebre, estados infecciosos, shock, septicemia o neumopatía.
- Fue o será sometido a algún estudio con la administración intravenosa de contraste yodado.
- Presenta disfunción renal moderada o severa.
- Presenta problemas en el hígado.
- Tiene o ha tenido problemas con el consumo de alcohol.
- Sufre insuficiencia respiratoria

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
COORDINADOR TÉCNICO
I.N.R. 44.576

8440



BALIARDA S.A.

- Padece insuficiencia cardíaca.
- Fue o será sometido a alguna intervención quirúrgica.
- Está embarazada.
- Está amamantando.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Usted debe informarle si:

- Ha estado expuesto a situaciones de estrés (traumatismo, infección o alguna cirugía).
- Presenta problemas en la glándula suprarrenal o en la hipófisis.
- Ha consumido alcohol en exceso.
- Presenta problemas en la absorción de vitamina B₁₂ o calcio, o no tiene una ingesta adecuada de éstos
- Padece deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.
- Presenta problemas en los riñones.
- Presenta antecedentes de neuropatía autonómica.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, incluyendo todos aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con: diuréticos, corticoides, fenotiazinas, fenitoína, antipsicóticos atípicos (como olanzapina y clozapina), barbitúricos, fluoxetina, inhibidores de la MAO (como tranilcipromina), hormona tiroidea, estrógenos, anticonceptivos orales, anabólicos esteroides y andrógenos, danazol, glucagon, somatropina, análogos de la somatostatina, colesevelam, bloqueantes de canales de calcio (como nifedipina), medicamentos simpaticolíticos (propranolol, clonidina, guanetidina, reserpina, entre otros), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (como enalapril, ramipril, entre otros), disopiramida, diazóxido, antiinflamatorios no esteroides (diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, aspirina, entre otros), propoxifeno, feniramidol, pentoxifilina, warfarina, fibratos (como clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, entre otros), cumarinas, miconazol, fluconazol, sulfimpirazona, probenecid, medicamentos antidiabéticos orales, acetato de pramlintida, insulina, rifampicina, antibióticos pertenecientes a la familia de las tetraciclinas (como doxiciclina, minociclina, entre otras), claritromicina, antibióticos pertenecientes a la familia de las quinolonas (como ciprofloxacina, levofloxacina, entre otras), sulfonamidas, cloranfenicol, isoniazida, ácido nicotínico, drogas simpaticomiméticas (salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, fenilefrina, entre otras), laxantes, antagonistas de receptores H₂ (como ranitidina), inhibidores de la proteasa, ciclofosfamida, drogas catiónicas (amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, triamtereno, trimetoprima y vancomicina) y medicamentos que contengan alcohol en su composición.

¿Debo realizarme controles antes o durante el tratamiento con GLIMEPLIC MET?

Si, además de los controles habituales, su médico le solicitará controles de la función renal antes del inicio del tratamiento, y luego al menos una vez al año, o controles sanguíneos de los niveles de vitamina B₁₂ dos o tres veces al año.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
A.N. 14.475

8440



¿En caso de tener que someterme a una intervención quirúrgica debo informar que me encuentro bajo tratamiento con GLIMEPLIC MET?

Sí, Ud debe informar que está tomando GLIMEPLIC MET. El tratamiento con GLIMEPLIC MET debe ser discontinuado antes de una intervención que requiera anestesia general, y no debe ser reanudado hasta que su médico lo indique.

¿Qué dosis debo tomar de GLIMEPLIC MET y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Como dosis inicial orientativa se recomienda $\frac{1}{2}$ a 1 comprimido de GLIMEPLIC MET 2 una vez por día, siempre a la misma hora. Las medidas a adoptar cuando una dosis no puede tomarse en el horario prescripto, deben ser acordadas previamente con el médico.

Su médico podrá ajustarle la dosis a intervalos de 2 semanas hasta alcanzar un control adecuado de la glucemia.

Los pacientes tratados con glimepirida y metformina por separado pueden ser transferidos a GLIMEPLIC MET a dosis similares a las que se encontraban tomando de cada droga, si su médico así lo indica.

¿En los pacientes ancianos debilitados o malnutridos es necesario modificar la dosis de GLIMEPLIC MET?

No, en general, en los pacientes ancianos, debilitados o malnutridos con función renal normal no es necesario modificar la dosis de GLIMEPLIC MET.

¿Cómo debo tomar GLIMEPLIC MET?

Los comprimidos de GLIMEPLIC MET deben tomarse con suficiente cantidad de líquido, junto con las comidas. Es muy importante no omitir comidas después de haber ingerido los comprimidos.

Las dosis altas son mejor toleradas si se las distribuye en dos (mañana y noche) o tres tomas diarias (mañana, tarde y noche).

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de GLIMEPLIC MET?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de GLIMEPLIC MET?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de GLIMEPLIC MET mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de GLIMEPLIC MET, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) o del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

ALEJANDRO SARAFOLGU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
R. 4.475

8440



¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos, bebidas o con la realización de ejercicio durante el tratamiento con GLIMEPLIC MET?

Sí, debe tener precaución con la ingesta de alcohol, ya que su administración durante el tratamiento con GLIMEPLIC MET puede aumentar o disminuir su acción terapéutica de modo impredecible. Asimismo, debe consumir una cantidad suficiente de alimentos, a fin de evitar un cuadro de hipoglucemia (disminución de la glucosa en sangre), especialmente si realiza alguna clase de ejercicio.

¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con GLIMEPLIC MET?

Evite conducir, operar maquinarias o realizar tareas peligrosas hasta que conozca cómo le afecta GLIMEPLIC MET.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con GLIMEPLIC MET?

Como todos los medicamentos, GLIMEPLIC MET puede causar efectos indeseables en algunos pacientes. Los efectos indeseables que se han observado con glibenclámido y/o metformina incluyen: hipoglucemia, mareos, cansancio físico y/o psíquico, dolor muscular, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, trastornos del gusto, diarrea, constipación, heces anormales, flatulencia, indigestión, dolor o distensión abdominal, acidez, aumento de peso, trastornos visuales transitorios, sudoración, escalofrío, humedecimiento de la piel, ansiedad, hipertensión, palpitaciones, dolor en el pecho, trastornos en la frecuencia cardíaca, aturdimiento, sensación de falta de aire, trastornos en las uñas, rash, prurito, urticaria, erupciones cutáneas, enrojecimiento, fotosensibilidad cutánea.

Si Usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse algún otro efecto serio que requiera inmediata asistencia médica?

Sí, en raros casos pueden presentarse los siguientes efectos indeseables que requieren inmediata asistencia médica: ictericia (coloración amarillenta de la piel y/o mucosas) o trastornos hepáticos (hepatitis, por ejemplo); casos de porfiria; reacciones dermatológicas que se acompañan con dificultad para respirar y/o disminución de la presión arterial y shock o reacciones dermatológicas que se acompañan con un cuadro de fiebre, malestar general, dolor articular, picazón, trastornos oculares y/o úlceras bucales; angioedema (hinchazón alrededor de los párpados, cara, labios, lengua, que puede asociarse a dificultad para respirar y/o disminución de la presión arterial y taquicardia); anafilaxia (reacción alérgica grave que puede presentarse con las siguientes manifestaciones: prurito generalizado, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, tos, congestión nasal, dificultad para deglutir, angioedema, pérdida del conocimiento, entre otras).

¿Cómo debo conservar GLIMEPLIC MET?

Debe conservarse a una temperatura no superior a los 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice GLIMEPLIC MET después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
11 2 14.275

8440



INFORMACIÓN ADICIONAL

GLIMEPLIC MET 2 contiene: Glimepirida 2 mg; Metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: povidona, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, laca de azul brillante.

GLIMEPLIC MET 4 contiene: Glimepirida 4 mg; Metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: povidona, almidón pregelatinizado, crospovidona, estearato de magnesio, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, dióxido de titanio, polietilenglicol 6000, propilenglicol, óxido férrico amarillo.

Contenido del envase

GLIMEPLIC MET 2/4: envases con 15 y 30 comprimidos recubiertos.

GLIMEPLIC MET 2: comprimidos recubiertos, ranurados, oblongos, color celeste.

GLIMEPLIC MET 4: comprimidos recubiertos, ranurados, oblongos, color amarillo.

Para más información puede consultar el prospecto de GLIMEPLIC MET en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 55.051

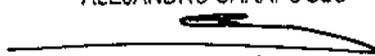
Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico.

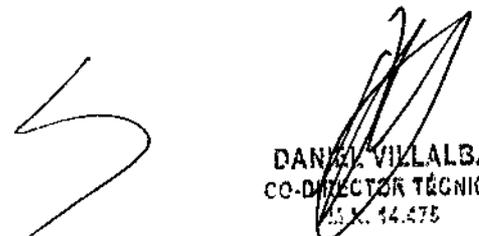
Baliarda S.A.

Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU


Apoderado


DANIEL VILLALBA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 44.475