DISPOSICIÓN Nº 5535

BUENOS AIRES, 31 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008555-14-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLEMAZ MET 2/1000 - 4/1000 / GLIMEPIRIDA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GLEMAZ MET 2/1000: GLIMEPIRIDA 2 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; GLEMAZ MET 4/1000: GLIMPERIDIA 4 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; aprobada por Certificado Nº 56.218.

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 Nº 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 89 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

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 GLEMAZ MET 2/1000 – 4/1000 / GLIMEPIRIDA - METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GLEMAZ MET 2/1000: GLIMEPIRIDA 2 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg; GLEMAZ MET 4/1000: GLIMPERIDIA 4 mg – METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, aprobada por Certificado Nº 56.218 y Disposición Nº 2200/11, propiedad de la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., cuyos textos constan

de fojas 4 a 27, para los prospectos y de fojas 29 a 46, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2200/11 los prospectos autorizados por las fojas 4 a 11 y la información para el paciente autorizada por las fojas 29 a 34, 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 Nº 56.218 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-008555-14-9

DISPOSICIÓN Nº 5535

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
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 Nº.....5535.....a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.218 y de acuerdo a lo solicitado por la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2200/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015583-10-0.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2200/11.-	Prospectos de fs. 4 a 27, corresponde desglosar de fs. 4 a 11. Información para el paciente de fs. 29 a 46, corresponde desglosar de fs. 29 a 34.-

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 QUIMICA MONTPELLIER S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.218 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de 31 JUL 2014.....

Expediente Nº 1-0047-0000-008555-14-9

DISPOSICIÓN Nº 5535

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

5535

FOLIO 29

PROYECTO DE PROSPECTO

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GLEMAZ MET® 2/1000 - 4/1000

GLIMEPIRIDA-METFORMINA

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar GLEMAZ MET

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

1.- ¿QUÉ ES GLEMAZ MET Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Está indicado como tratamiento:

-inicial de la diabetes tipo 2 (no insulinodependiente), cuando la glucemia no se logra controlar con dieta y ejercicio,

-de segunda línea, cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con una sulfonilurea o con METFORMINA no controlen adecuadamente la glucemia.

Composición:
GLEMAZ MET 2/1000:

Cada comprimido recubierto contiene: GLIMEPIRIDA 2 mg; METFORMINA clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: Celulosa microcristalina 98 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p 1,4 g, Laca recubrimiento color (HPMC, copovidona, polidextrosa, polietilenglicol, triglicéridos caprílico/cáprico, dióxido de titanio) 34 mg, amarillo ocaso 48 mg, sacarina sódica 993 mg, vainillina 60 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.

GLEMAZ MET 4/1000:

Cada comprimido recubierto contiene: GLIMEPIRIDA 4 mg; METFORMINA clorhidrato 1000 mg.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROXANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

FOLIO 30

Excipientes: Celulosa microcristalina 96 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p. 1,4 g, Laca recubrimiento color (HPMC, copovidona, polidextrosa, polietilenglicol, triglicéridos caprílico /cáprico, dióxido de titanio) 33,5 mg, azul brillante 610 mcg, sacarina sódica 979 mcg, vainillina 56 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.

2.- ANTES DE TOMAR GLEMAZ MET

No tome GLEMAZ MET

Si padece o ha padecido:

- Hipersensibilidad a METFORMINA o GLIMEPIRIDA, o a cualquiera de los componentes del producto.
- Acidosis metabólica, cetoacidosis diabética con o sin coma.
- Enfermedad renal o hepática grave.
- Deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de sustancias iodadas de contraste, falla cardíaca descompensada o un infarto de miocardio reciente.
- Déficit de la enzima glucosa-6 fosfatodeshidrogenasa, ya que aumenta el riesgo de anemia hemolítica.

Advertencias y precauciones

- La acidosis láctica es una rara complicación que se puede asociar al uso de METFORMINA, a diabetes mal controlada, obesidad y/o actividad física vigorosa. Su inicio suele ser sutil con malestar, dolor muscular y abdominal, dificultad respiratoria y somnolencia. Si progresa disminuye la temperatura, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la toma de GLEMAZ MET debe ser interrumpida de inmediato.
- GLIMEPIRIDA aumenta el riesgo de hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre), siendo mayor al inicio del tratamiento, en ancianos, cuando existe desequilibrio entre actividad física e ingesta de carbohidratos; ingesta inapropiada de alcohol; enfermedades diversas (insuficiencia renal y/o hepática, alteraciones tiroideas, hipofisarias y adrenales); sobredosificación y uso concomitante de medicaciones (ver más adelante). La asociación de GLIMEPIRIDA con insulina o METFORMINA puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. Es posible controlar rápidamente la hipoglucemia con la inmediata ingesta de carbohidratos (caramelos, bebidas azucaradas, azúcar, jugos de fruta). Los edulcorantes artificiales no sirven en la emergencia. Ante un cuadro clínico severo, consulte inmediatamente con su médico.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ADRIANA CARINA KELM N
DIRECTORA TECNICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

- En pacientes diabéticos tratados, se puede descompensar la glucemia y ser necesario agregar insulina al tratamiento, en situaciones de estrés (fiebre, traumatismo, infección, cirugía) .

- Pacientes con función renal alterada no deben tomar GLEMAZ MET ya que el riesgo de acidosis láctica es mayor. Pacientes añosos deben usar la mínima dosis efectiva. Se deben emplear con precaución medicamentos que puedan afectar la función renal. En estudios programados que utilicen sustancias iodadas de contraste se debe interrumpir GLEMAZ MET antes ó en el momento del estudio, mantenerlo suspendido durante 48 horas y reiniciarlo luego de comprobar que la función renal es normal. Ante colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio interrumpir GLEMAZ MET de inmediato.

- Interrumpir el tratamiento con GLEMAZ MET cuando deban efectuarse procedimientos quirúrgicos con restricción de alimentos y líquidos.

- Evitar el consumo de alcohol mientras se encuentre en tratamiento con GLEMAZ MET ya que aumenta su toxicidad.

Niños y adolescentes

No está indicado el uso de GLEMAZ MET en menores de 18 años ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad en niños.

Toma o uso de otros medicamentos.

GLIMEPIRIDA: medicamentos que potencian el riesgo de hipoglucemia: AINEs (diclofenac, ibuprofeno, etc), salicilatos, sulfamidas, cloranfenicol, cumarínicos, probenecid, inhibidores de la monoamino oxidasa, miconazol y betabloqueantes. GLIMEPIRIDA puede alterar la respuesta a warfarina. GLIMEPIRIDA puede tener interacciones con otras drogas metabolizadas en igual sitio hepático (fenitoína, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno y ácido mefenámico).

METFORMINA: El uso concomitante con furosemida puede afectar el metabolismo de ambos medicamentos. Nifedipina aumenta la absorción de la METFORMINA. Medicamentos que se eliminan por riñón (amiloride, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima o vancomicina) aumentan el riesgo de efectos adversos de METFORMINA. Fármacos como antagonistas del calcio, ácido nicotínico, tiazidas y otros diuréticos, corticoides, fenotiazidas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, simpaticomiméticos e isoniazida, tienden a aumentar el azúcar y pueden descompensar la diabetes. Al ser suspendidos aumenta el riesgo de hipoglucemia.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
LORENA LAURA KELLER
APODERADA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

Toma de GLEMAZ MET con los alimentos y bebidas

GLEMAZ MET debe ser tomado inmediatamente antes de una comida consistente o principal. No omitir comidas después de haber tomado GLEMAZ MET. El comprimido se ingerirá sin disolver con medio vaso con agua.

Embarazo y lactancia

GLEMAZ MET está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. En esta condición consulta con su médico.

Conducción y uso de máquinas

GLEMAZ MET puede producir hipoglucemia, comprometiendo su capacidad de manejar vehículos u operar maquinarias.

3.- ¿CÓMO TOMAR GLEMAZ MET?

¿Cuánto y cómo tomarlo?

La dosis inicial es de medio comprimido de 2 mg/1000 mg, una vez por día. Los pacientes en tratamiento previo con GLIMEPIRIDA y METFORMINA por separado pueden ser tratados con GLEMAZ MET en las dosis equivalentes o realizar una nueva titulación de la dosis.

La dosis de mantenimiento se ajustará cada 15 días y se basará en la tolerancia y los resultados de laboratorio. Dosis de mantenimiento mayores deben administrarse en dos tomas (mañana y noche) o tres tomas por día (mañana, tarde y noche). Si fuera necesario, complementar el tratamiento con la administración adicional de GLIMEPIRIDA o METFORMINA por separado. La dosis diaria máxima recomendada de GLIMEPIRIDA en adultos es de 8 mg/día y la de METFORMINA es de 3000 mg/día.

Si usa más GLEMAZ MET del que debiera

Dosis mayores a la indicada aumentan el riesgo de hipoglucemia. Tome la dosis indicada por su médico.

Si olvidó usar GLEMAZ MET

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada ya que aumenta el riesgo de hipoglucemia.

Si deja de usar GLEMAZ MET

Si interrumpe el tratamiento, no se logrará el control deseado del azúcar en sangre. Tome GLEMAZ MET el tiempo que su médico le indique.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
LAURA MAR S
DIRECTORA TECNICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, GLEMAZ MET puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

GLIMEPIRIDA: Las reacciones más comunes son hipoglucemia, mareos, astenia, cefalea y náuseas. Menos frecuentes incluyen reacciones gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal y diarrea), dificultades visuales (al inicio del tratamiento) y reacciones alérgicas (picazón y erupciones en piel). Muy raras como alteraciones hepáticas, descenso de glóbulos rojos, blancos, plaquetas y sodio en sangre.

METFORMINA: Las reacciones frecuentemente vistas son trastornos digestivos (diarrea, náuseas, vómitos), astenia y cefalea. Menos frecuentes son cambios en las heces, dolores musculares, embotamiento, falta de aire, erupciones cutáneas, trastorno de las uñas, sudoración, alteración del gusto, escalofríos, malestar torácico, síndrome gripal, y palpitaciones.

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de estos síntomas o si los efectos adversos que sufre son graves o si aprecia otro efecto adverso no mencionado.

Sobredosificación:

La sobredosis de GLIMEPIRIDA, puede producir hipoglucemia severa y constituye una emergencia médica que requiere hospitalización inmediata.

Con sobredosis de METFORMINA se observó acidosis láctica. La hemodiálisis remueve la METFORMINA acumulada cuando se sospecha sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

O concurrir al hospital más cercano.

5.- CONSERVACIÓN DE GLEMAZ MET

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

553 5 FOLIO 34

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIÓN

GLEMAZ MET 2/1000: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

GLEMAZ MET 4/1000: Envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier problema con el medicamento o reacción no deseada, el paciente puede llenar el formulario 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".

Certificado N°: 56.218

Fecha de última revisión: ..../.../....

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO HIZZO
APODERADO

Montpellier

ORIGINAL

5535

FOLIO 4

GLEMAZ MET® 2/1000 - 4/1000
GLIMEPIRIDA-METFORMINA
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

GLEMAZ MET 2/1000:
Cada comprimido recubierto contiene: GLIMEPIRIDA 2 mg; METFORMINA clorhidrato 1000 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina 98 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p. 1,4 g, Laca recubrimiento color (HPMC - copovidona – polidextrosa – polietilenglicol – triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 34 mg, amarillo ocaso 48 mcg, sacarina sódica 993 mcg, vainillina 60 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.
GLEMAZ MET 4/1000:
Cada comprimido recubierto contiene: GLIMEPIRIDA 4 mg; METFORMINA clorhidrato 1000 mg.
Excipientes: Celulosa microcristalina 96 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p 1,4 g, Laca recubrimiento color (HPMC - copovidona – polidextrosa – polietilenglicol – triglicéridos caprílico /cáprico - dióxido de titanio) 33,5 mg, azul brillante 610 mcg, sacarina sódica 979 mcg, vainillina 56 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético. Hipoglucemiante oral. (A10BB)

INDICACIONES

GLEMAZ MET está indicado como *tratamiento inicial* de la diabetes mellitus no insulinodependiente (tipo 2), cuando la glucemia no se controle adecuadamente mediante dieta y el ejercicio físico. GLEMAZ MET está indicado como *tratamiento de segunda línea* en diabéticos tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con una sulfonilurea o con METFORMINA no controlen adecuadamente a la glucemia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción farmacológica:

GLEMAZ MET asocia GLIMEPIRIDA, una sulfonilurea, y METFORMINA, una biguanida, dos antihiperglucemiantes con mecanismo de acción complementario, para mejorar el control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. GLIMEPIRIDA: El mecanismo de acción principal de la GLIMEPIRIDA parece estar relacionado con la estimulación de la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas funcionantes. Además, se han descripto efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas como la GLIMEPIRIDA. Se ha informado que la GLIMEPIRIDA aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina y que además presenta un efecto insulino-mimético sobre la captación periférica de glucosa y sobre la producción de glucosa hepática. Se ha informado además un efecto inhibidor de la agregación plaquetaria.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
FARMA. LAURA KELMAN
DIRECTORA TECNICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

METFORMINA: Es un antihiperglucemiante perteneciente al grupo de las biguanidas, que disminuye la glucemia basal y postprandial. No estimula la secreción de insulina, por lo que no produce hipoglucemia. No se conoce con exactitud el mecanismo de acción y se considera que podría actuar: 1) disminuyendo la producción hepática de glucosa por inhibición de la glucogenolisis y la gluconeogénesis, 2) en el músculo, aumentando la sensibilidad o la cantidad de receptores de la insulina, mejorando la captación y la utilización de la glucosa y 3) disminuyendo la absorción intestinal de la glucosa. Se ha informado además que la METFORMINA produce un efecto favorable sobre el metabolismo de los lípidos, independiente de su efecto sobre la glucemia. Administrada en dosis terapéuticas, la METFORMINA disminuye el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéricos plasmáticos.

Farmacocinética:

GLIMEPIRIDA: La absorción de la GLIMEPIRIDA en el tubo digestivo es completa. Los alimentos no modifican significativamente la absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 2 ó 3 horas después de la toma. El volumen de distribución es de aproximadamente 8,8 litros, se encuentra unida a las proteínas plasmáticas en más del 99,5% y el clearance total es de 47,8 ml/min. La vida media plasmática es de alrededor de 5 a 8 horas. La GLIMEPIRIDA es metabolizada completamente por biotransformación oxidativa. Los metabolitos principales son el derivado ciclohexil hidroxi metilo (M1) y el derivado carboxilo (M2). El metabolito M1 se produce por acción del citocromo P450 2C9 y presenta un tercio de la actividad de la droga madre. Siete días después de la administración de una dosis simple de GLIMEPIRIDA radiomarcada, se recobró el 60% de la radioactividad en orina y el 40% en las heces. No se observó excreción biliar significativa, ni se detectó droga sin cambios en la orina. Tampoco hubo acumulación relevante. El clearance no mostró variación en el rango de dosis de 1 a 8 mg, indicando una farmacocinética lineal. La farmacocinética fue similar en los diabéticos y no diabéticos, en hombres y mujeres y en individuos jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con alteración de la función renal se observó disminución de la concentración plasmática de GLIMEPIRIDA y aumento de la concentración y de la vida media de los metabolitos M1 y M2 y disminución de su excreción urinaria. En animales, la GLIMEPIRIDA se elimina en la leche materna.

METFORMINA: La biodisponibilidad absoluta de la METFORMINA es de aproximadamente 50 a 60% en sujetos sanos. La absorción es saturable e incompleta, siendo la fracción no absorbida recuperada en las heces de 20 a 30%. Después de la administración oral, la concentración plasmática máxima se alcanza en alrededor de 2,5 horas y la vida media de eliminación terminal es de aproximadamente 6,5 horas. Con las dosis recomendadas se alcanza el estado estable de la concentración plasmática dentro de las 24 a 48 horas y es generalmente menor de 1 µg/ml. Los alimentos disminuyen y retrasan la absorción de la METFORMINA, pero se desconoce la significación clínica de estas modificaciones. La unión a las proteínas plasmáticas es despreciable. El volumen de distribución es de 63 a 276 litros. La METFORMINA no sufre ninguna clase de metabolismo en el organismo humano y se elimina sin cambios en la orina por filtración glomerular y secreción tubular. En presencia de insuficiencia renal, la depuración renal de la METFORMINA disminuye proporcionalmente con el clearance de creatinina, aumentando la vida media de eliminación y la concentración plasmática.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La administración de este medicamento no suplanta al régimen hipocalórico e hipoglucídico. Como sucede con todos los antidiabéticos orales, no existe un esquema posológico rígido con

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

GLEMAZ MET. La dosis debe adaptarse a cada paciente en particular, tomando como referencia las determinaciones de la glucemia en ayunas y la glucosuria. Además, se recomienda realizar la determinación periódica de la hemoglobina glicosilada.
Nunca debe compensar el olvido de la toma de una dosis con el aumento de la dosis siguiente. El paciente y su médico deben decidir por anticipado la conducta a seguir en el caso del olvido de la toma de una dosis. Tratamiento inicial: La dosis inicial usual de GLEMAZ MET es de ½ comprimido de 2 mg/1000 mg, una vez por día, antes de las comidas. Tratamiento de segunda línea: La dosis inicial recomendada es de ½ comprimido de 2 mg/1000 mg, una vez por día, antes de las comidas. La dosis inicial de GLEMAZ MET no debe superar la dosis de METFORMINA o GLIMEPIRIDA (o la equivalente de otra sulfonilurea) empleada hasta ese momento. Los pacientes en tratamiento previo con GLIMEPIRIDA y METFORMINA por separado pueden ser tratados con GLEMAZ MET en las dosis equivalentes o realizar una nueva titulación de la dosis según criterio del médico.
Para establecer la dosis de mantenimiento, los ajustes de aumento o disminución de la dosis se realizarán cada 15 días y estarán basados en la tolerancia y los resultados de laboratorio. Las dosis de mantenimiento mayores deben administrarse en dos tomas (mañana y noche) o tres tomas por día (mañana, tarde y noche). En caso necesario, se puede complementar el tratamiento con la administración adicional de GLIMEPIRIDA o METFORMINA por separado, para lograr la dosis de cada droga adecuada al paciente (si ésta no coincide con ninguna de las provistas por la asociación fija). El objetivo de la terapia debe ser disminuir los valores de la glucemia en ayunas y de la hemoglobina glicosilada a niveles normales o cercanos a los normales con la menor dosis efectiva de GLEMAZ MET, tanto cuando se lo emplee solo como cuando se lo administre asociado con otros hipoglucemiantes o insulina. En algunos casos es posible reducir la dosis. La dosis diaria máxima recomendada de GLIMEPIRIDA en adultos es de 8 mg/día y la de METFORMINA es de 3000 mg/día.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la METFORMINA o la GLIMEPIRIDA, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas, o a cualquiera de los componentes del producto. Acidosis metabólica aguda ó crónica incluyendo la cetoacidosis diabética con o sin coma (este cuadro debe ser tratado con insulina). Enfermedad o disfunción renal (creatinina plasmática ≥ 1,5 mg/dl en varones y ≥ 1,4 mg/ml en mujeres o clearance de creatinina anormal). Condiciones agudas que pueden afectar la función renal (deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de sustancias iodadas de contraste). Condiciones que pueden ocasionar hipoxia tisular (insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, infarto de miocardio reciente, shock). Insuficiencia hepática. Déficit de la enzima glucosa-6 fosfatodeshidrogenasa, ya que aumenta el riesgo de anemia hemolítica. Embarazo y lactancia.

ADVERTENCIAS

Se ha informado un aumento de la mortalidad de causa cardiovascular con la administración prolongada de drogas hipoglucemiantes cuando se compara con el tratamiento con dieta o con dieta más insulina. Aunque el estudio fue realizado empleando otra sulfonilurea (tolbutamida) es prudente considerar que esta advertencia también puede aplicarse a otras drogas hipoglucemiantes de esta clase teniendo en cuenta la similitud en el mecanismo de acción y la estructura química.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

FABIANA DAVIA KELMAN
FARMACEUTICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A

DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria que pueda ocurrir por acumulación de METFORMINA. También puede ocurrir en una cantidad de condiciones fisiopatológicas, incluyendo la diabetes mal controlada, la obesidad, la actividad física vigorosa y otras condiciones que impliquen hipoperfusión e hipoxemia tisular. La acidosis láctica se caracteriza por un aumento del ácido láctico sanguíneo (> 5 mmol/l), disminución del pH, trastorno electrolítico con aumento de los aniones y aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando la acidosis láctica es causada por la METFORMINA ésta se encuentra en concentraciones plasmáticas > 5 µg/ml. El comienzo de la acidosis láctica frecuentemente es sutil y se acompaña de signos no específicos como malestar, mialgias, distrés respiratorio, somnolencia y malestar abdominal inespecífico. Cuando la acidosis es más marcada puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmia resistente. El paciente debe informar al médico la aparición de estos síntomas y la administración de GLEMAZ MET debe ser interrumpida de inmediato hasta estabilizar la situación. La determinación de los electrolitos, las cetonas, la glucemia y si están indicados, del pH sanguíneo y la concentración de lactato y de METFORMINA en sangre pueden ser útiles. La acidosis láctica debe sospecharse en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria o cetonemia) y constituye una emergencia médica que debe ser tratada en ambiente hospitalario.
La administración de GLEMAZ MET debe interrumpirse de inmediato, deben instituirse medidas de soporte y se recomienda iniciar rápidamente la hemodiálisis para corregir la acidosis y remover la METFORMINA acumulada. Estas medidas controlan los síntomas y producen una rápida recuperación.

PRECAUCIONES

Hipoglucemia: Todas las sulfonilureas pueden producir hipoglucemia severa. Para evitarla es importante la correcta selección de los pacientes, la determinación de la dosis e instruir adecuadamente a los pacientes. Los pacientes con alteración de la función renal pueden ser más sensibles al efecto hipoglucemiante de la GLIMEPIRIDA. En estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg/día y efectuar una titulación cuidadosa de la dosis. Los pacientes debilitados o desnutridos, con insuficiencia suprarrenal, hipofisaria o hepática son particularmente sensibles al efecto hipoglucemiante de la GLIMEPIRIDA. En estos pacientes se recomienda iniciar el tratamiento con 1 mg/día y efectuar una titulación cuidadosa de la dosis. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y en pacientes que se encuentran en tratamiento con betabloqueantes u otros simpaticolíticos. La hipoglucemia puede suceder con mayor facilidad cuando la ingesta calórica es deficiente, después del ejercicio intenso o prolongado, con el consumo de alcohol o cuando se emplea más de una droga hipoglucemiante. El uso asociado de GLIMEPIRIDA con insulina o METFORMINA puede aumentar el potencial de hipoglucemia. Pérdida del control de la glucemia: Puede suceder cuando un paciente diabético estabilizado con un régimen de tratamiento determinado es expuesto a una situación de estrés como fiebre, traumatismo, infección o cirugía. En esas circunstancias puede resultar necesario agregar insulina al tratamiento o incluso emplear insulina como único tratamiento. La efectividad de cualquier hipoglucemiante oral puede disminuir a lo largo del tiempo debido al progreso de la severidad de la diabetes o a una disminución de la respuesta al tratamiento. Este fenómeno es conocido como fracaso secundario, para distinguirlo del fracaso primario en el cual la droga es inefectiva cuando se la administra por primera vez. Si ocurriera el fracaso secundario durante el tratamiento con GLEMAZ MET puede ser necesario iniciar el tratamiento con insulina.
Control de la función renal: La METFORMINA se excreta principalmente por los riñones y el grado de alteración de su función incrementa el riesgo de acumulación de la droga y de acidosis láctica. Por tal motivo, los pacientes con creatinina sérica superior al límite máximo normal para

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROXANA MARIA KOLMAN
Apoderada Técnica

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

la edad no deben ser tratados con GLEMAZ MET. Como la edad avanzada se asocia con una disminución de la función renal, en los pacientes añosos GLEMAZ MET debe ser titulado cuidadosamente para establecer la dosis mínima con un adecuado efecto glucémico. En los ancianos, particularmente en aquellos de 80 años o más, debe controlar la función renal periódicamente y se deben emplear las dosis mínimas efectivas.
Uso de medicamentos que afectan la función renal o la concentración de la METFORMINA: Se debe emplear con precaución otros medicamentos que pueden afectar la función, producir cambios hemodinámicos significativos o alterar la cinética de la METFORMINA, como las drogas catiónicas que se eliminan por secreción tubular renal. Se ha informado alteración de la función renal y acidosis láctica en algunos pacientes que recibieron sustancias iodadas de contraste por vía intravascular para realizar estudios radiológicos como urogramas, colangiografías, angiografías y tomografías computadas. Cuando estos estudios se efectúen en forma programada se recomienda interrumpir la administración de GLEMAZ MET antes ó en el momento del estudio, mantenerla suspendida durante las 48 horas posteriores al estudio y reiniciarlo luego de comprobar que la función renal es normal.
Estados hipóxicos: El colapso (shock) cardiovascular de cualquier causa, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia, se han asociado con acidosis láctica y pueden ser causa de uremia prerrenal.
Cuando estos cuadros se presenten en pacientes en tratamiento con GLEMAZ MET, el mismo debe ser interrumpido de inmediato.
Procedimientos quirúrgicos: Interrumpir temporalmente el tratamiento con GLEMAZ MET cuando deban efectuarse procedimientos quirúrgicos que requieran restricción de la ingestión de alimentos y líquidos. El tratamiento se restablecerá cuando se reinicie la alimentación oral y se compruebe que la función renal es normal.
Consumo de bebidas alcohólicas: El alcohol potencia el efecto de la METFORMINA sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes deben evitar el consumo excesivo de alcohol, agudo o crónico mientras se encuentren en tratamiento con GLEMAZ MET.
Alteración de la función hepática: Se han asociado con algunos casos de acidosis láctica. Debe evitarse la administración de GLEMAZ MET a pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.
Cambio en el estado clínico de pacientes previamente controlados: Los pacientes con diabetes tipo 2 previamente bien controlados con GLEMAZ MET, que desarrollan enfermedad clínica (especialmente vaga o poco definida) o anormalidades de laboratorio, deben ser rápidamente evaluados para descartar cetoacidosis o acidosis láctica. Si se confirmara alguna de ellas, interrumpir el tratamiento con GLEMAZ MET de inmediato e iniciar las medidas correctivas correspondientes.
Embarazo: No existen estudios bien controlados con la asociación de GLIMEPIRIDA y METFORMINA en mujeres embarazadas. Se ha informado que las alteraciones de la glucemia durante el embarazo se asocian con una mayor incidencia de alteraciones congénitas. La mayoría de los especialistas recomiendan el uso de insulina para el control de la glucemia durante el embarazo. GLEMAZ MET está contraindicado durante el embarazo.
Lactancia: Se ha informado que la GLIMEPIRIDA y la METFORMINA se eliminan en la leche materna en los estudios en animales. Se desconoce si ambas drogas se eliminan en la leche humana. Teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia para el lactante. GLEMAZ MET no debe administrarse a mujeres que se encuentran amamantando. Corresponde al médico decidir si corresponde interrumpir la lactancia o el tratamiento con GLEMAZ MET, teniendo en cuenta la importancia de este último para la madre.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
FLORA LAURA KLIMAN

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR LEONARDO RIZZO

FOLIO 9 MESA DE ENTRADA

Uso Pediátrico: No se ha establecido la eficacia y seguridad de la asociación de GLIMEPIRIDA y METFORMINA en niños.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

GLIMEPIRIDA: Drogas con unión proteica elevada: La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser potenciada por ciertas drogas, incluyendo los AINEs y otras drogas que presentan elevada unión a las proteínas del plasma como los salicilatos, las sulfamidas, el cloranfenicol, los cumarínicos, el probenecid, los inhibidores de la monoamino oxidasa y los betabloqueantes. Se recomienda un control cuidadoso con el objeto de detectar una posible hipoglucemia, cuando se administre alguna de estas drogas a pacientes en tratamiento con GLIMEPIRIDA. También debe evaluarse el control glucémico en pacientes que tomen GLIMEPIRIDA y que interrumpan el tratamiento con alguna de estas drogas.

Aspirina: Disminuye el AUC (34%) de la GLIMEPIRIDA y aumenta el clearance (34%). No se observaron modificaciones en la glucemia ni en el péptido-C, ni síntomas hipoglucémicos. No se han informado interacciones clínicamente significativas.

Antagonistas de los receptores H2: Se ha informado que la cimetidina y la ranitidina no modifican la absorción ni la disposición de la GLIMEPIRIDA. No se han informado interacciones clínicamente significativas.

Betabloqueantes: Se ha informado un aumento significativo del AUC, la Cmax y el T ½ y una disminución del clearance de la GLIMEPIRIDA con la administración conjunta con propranolol, pero no se observaron cambios en la eliminación de sus metabolitos ni en sus efectos farmacodinámicos. No se han informado interacciones clínicamente significativas. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se administre GLIMEPIRIDA conjuntamente con un betabloqueante y los pacientes deben estar advertidos sobre la posibilidad de hipoglucemia.

Warfarina: La GLIMEPIRIDA no modifica la farmacocinética de la warfarina ni su unión a las proteínas del plasma. La GLIMEPIRIDA puede producir una disminución leve pero estadísticamente significativa de la respuesta a la warfarina con una modificación muy leve de la protrombina que carecería de importancia clínica.

Inhibidores de la ECA: Se ha informado que el ramipril no modifica las respuestas de la glucemia, la insulina, el péptico-C y el glucagón a la GLIMEPIRIDA. No se han informado síntomas de hipoglucemia ni interacciones clínicamente significativas.

Miconazol: Se ha informado una interacción potencial entre los hipoglucemiantes orales y el miconazol administrado por vía oral, que ocasionaría hipoglucemia severa. Se desconoce si esta interacción es posible con la administración intravenosa, vaginal o tópica de miconazol. Las interacciones potenciales de la GLIMEPIRIDA con otras drogas metabolizadas por el Citocromo P450 2C9 también incluyen la fenitoína, el diclofenac, el ibuprofeno, el naproxeno y el ácido mefenámico.

Otras drogas: Aunque no existen estudios específicos de interacción, los datos de ciertos estudios clínicos no mostraron evidencia de interacciones con la administración concomitante de antagonistas del calcio, estrógenos, fibratos, AINEs, estatinas, sulfamidas y drogas tiroideas.

Gliburida: La gliburida no altera la farmacodinamia ni la farmacocinética de la METFORMINA. La METFORMINA modifica el AUC y la concentración máxima de la gliburida pero se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Furosemida: En la administración de dosis únicas esta droga aumenta el AUC y la Cmáx de la METFORMINA, sin modificar el clearance renal. La METFORMINA disminuye el AUC, la Cmax y la vida media terminal de la furosemida. No existen datos sobre administración concomitante crónica.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
FOSCHINA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

Nifedipina: la nifedipina aumenta la absorción de la METFORMINA. La METFORMINA desarrolla efectos mínimos sobre la nifedipina.
Drogas catiónicas: Estas drogas se eliminan por secreción tubular renal y pueden competir con la METFORMINA por un sistema de transporte tubular común. Por lo tanto, drogas como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtireno, trimetoprima o vancomicina pueden presentar interacciones con la METFORMINA. Se ha observado que la dimetidina aumenta significativamente las concentraciones plasmáticas y sanguíneas y el AUC de la METFORMINA. Aunque estas interacciones son teóricas (excepto para la cimetidina) se recomienda control clínico y un cuidadoso ajuste de la dosis en los pacientes en tratamiento con GLEMAZ MET que a la vez estén recibiendo drogas catiónicas con eliminación tubular renal.
Otras drogas: Ciertas drogas como los antagonistas del calcio, el ácido nicotínico, las tiazidas y otros diuréticos, los corticoides, las fenotiazidas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, los simpaticomiméticos y la isoniazida, tienden a producir hiperglucemia y pueden favorecer la pérdida de control de la glucemia. Se recomienda controlar la glucemia de los pacientes en tratamiento con GLEMAZ MET mientras reciban estos medicamentos (posibilidad de hiperglucemia) y cuando estos sean interrumpidos (riesgo de hipoglucemia).No se han observado interacciones entre METFORMINA y el propanolol y el ibuprofeno. La unión proteica de la METFORMINA es prácticamente despreciable por lo cual no interactúa con drogas con elevada unión proteica como los salicilatos, las sulfamidas, el cloranfenicol y el probenecid.

REACCIONES ADVERSAS

GLIMEPIRIDA: Se ha informado hipoglucemia con una incidencia de 0,9 a 1,7%. Otras reacciones adversas relacionadas con la droga con una incidencia mayor al 1% fueron: Mareos, astenia, cefalea y náuseas.
Reacciones adversas menos frecuentes (incidencia menor al 1%) incluyen reacciones gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal y diarrea) y reacciones alérgicas (prurito, eritema, urticaria y erupciones morbiliformes o maculopápulares).
Las reacciones adversas raras y aisladas informadas con GLIMEPIRIDA u otras sulfonilureas incluyen: Elevación de las enzimas hepáticas, alteración de la función hepática (colestasis, ictericia), hepatitis, porfiria cutánea tardía, reacciones de fotosensibilidad, vasculitis alérgica, leucopenia, agranulocitosis, trombicitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y pancitopenia. Hiponatremia, más frecuentemente en pacientes con tratamiento con drogas o con condiciones clínicas que causan hiponatremia o aumentan la liberación de hormona antidiurética.
Se han informado casos de reacciones de porfiria hepática y de tipo disulfiram con otras sulfonilureas pero no con GLIMEPIRIDA.
La GLIMEPIRIDA puede producir trastornos de la acomodación y/o visión borrosa, debidos a cambios en la glucemia, que pueden ser más pronunciados al comienzo del tratamiento. También se ha informado que esta alteración puede presentarse en pacientes diabéticos sin tratamiento y que incluso puede ser mejorada por el tratamiento.
METFORMINA: Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (incidencia > 5%) en pacientes en tratamiento con METFORMINA como monoterapia fueron: Diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, astenia, trastornos digestivos, malestar abdominal y cefalea. La diarrea ocasionó la interrupción del tratamiento en el 6% de los pacientes. Las siguientes reacciones adversas fueron informadas con una frecuencia ≥ 1% y ≤ 5%: Heces anormales, hipoglucemia, mialgia, embotamiento, disnea, trastornos de las uñas, rash, aumento de la sudoración, trastorno del gusto, escalofríos, malestar torácico, síndrome gripal, rubor facial, palpitaciones.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TECNICA

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO

ORIGINAL

5535

SOBREDOSIFICACIÓN

GLIMEPIRIDA: La sobredosis de sulfonilureas, incluyendo la GLIMEPIRIDA, puede producir hipoglucemia. Los síntomas de hipoglucemia leve sin pérdida de la conciencia y sin otros hallazgos neurológicos pueden ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes de la dosis o del patrón de alimentación y control estricto hasta que el médico esté seguro que el paciente se encuentra fuera de peligro. Las reacciones hipoglucémicas con coma, convulsiones y deterioro neurológico ocurren infrecuentemente pero constituyen una emergencia médica que requiere hospitalización inmediata. Si se sospecha o diagnostica coma hipoglucémico, debe administrarse una solución concentrada de glucosa (50%) en forma rápida por vía intravenosa. Luego proseguir con la perfusión continua de una solución de glucosa 10% a una velocidad que mantenga la glucemia en valores superiores a 100 mg/dl. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente durante 24 a 48 horas porque la hipoglucemia puede recurrir luego de una aparente recuperación clínica.

METFORMINA: No se ha observado hipoglucemia con sobredosis de METFORMINA, aunque en dichas circunstancias se presentó acidosis láctica (ver Advertencias). La METFORMINA es dializable. La hemodiálisis es útil para remover la METFORMINA acumulada cuando se sospecha una sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
O concurrir al Hospital más cercano

PRESENTACIONES

GLEMAZ MET 2/1000: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.
GLEMAZ MET 4/1000: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.
Variación admitida entre 15°C y 30°C. No retirar del envase hasta el momento de uso.
Mantener fuera del alcance de los niños.
Fecha de última revisión:

Industria Argentina
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 56.218.
Producido por Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Buenos Aires.
Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTOR TÉCNICO

Montpellier

QUIMICA MONTPELLIER S.A.
DR. LEONARDO RIZZO
APODERADO