



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1547

BUENOS AIRES, 07 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008956-09-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Metformina clorhidrato - Glibenclamida 250mg/1,25mg / Metformina clorhidrato - Glibenclamida 500mg/2,50mg / Metformina clorhidrato - Glibenclamida 500mg/5,00mg, aprobada por Certificado N° 49.851.

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.

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

9



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

1547

Que a fojas 119 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 253/08.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA, aprobada por Certificado Nº 49.851 y Disposición Nº 4848/01, propiedad de la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 74 a 87, 88 a 101 y 102 a 115.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4848/01 los prospectos autorizados por las fojas 74 a 87, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

1547

DISPOSICIÓN N°

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° 49.851 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008956-09-0

DISPOSICION N°

js

1547


Dr. DANIEL GOLLAN
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1547** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.851 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Metformina clorhidrato - Glibenclamida 250mg/1,25mg / Metformina clorhidrato - Glibenclamida 500mg/2,50mg / Metformina clorhidrato - Glibenclamida 500mg/5,00mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4848/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004371-01-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 0135/08.-	Prospectos de fs. 74 a 87, 88 a 101 y 102 a 115, corresponde desglosar de fs. 74 a 87.-

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

9



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

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK
QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización N° 49.851 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes de.....de 2010
07 ABR 2010

Expediente N° 1-0047-0000-008956-09-0

DISPOSICIÓN N°

js

15471

DR. DANIEL COLLAR
SUBINTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

GLUCOVANCE 250 mg/ 1,25 mg
GLUCOVANCE 500 mg/ 2,50 mg
GLUCOVANCE 500 mg/ 5,00 mg

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta
Industria Francesa

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido recubierto de **GLUCOVANCE 250 mg/ 1,25 mg** contiene:

- Metformina clorhidrato.....250 mg
(Equivalente a 195 mg de Metformina base)
- Glibenclamida.....1,25 mg
- Celulosa microcristalina.....28,25 mg
- Povidona.....10,00 mg
- Croscarmellosa sódica.....7,00 mg
- Estearato de magnesio.....3,50 mg
- Opadry.....6,00 mg

Cada comprimido recubierto de **GLUCOVANCE 500 mg / 2,50 mg** contiene:

- Metformina clorhidrato.....500 mg
(Equivalente a 390 mg de Metformina base)
- Glibenclamida.....2,50 mg
- Celulosa microcristalina.....56,50 mg
- Povidona.....20,00 mg
- Croscarmellosa sódica.....14,00 mg
- Estearato de magnesio.....7,00 mg
- Opadry.....12,00 mg

Cada comprimido recubierto de **GLUCOVANCE 500 mg/ 5,00 mg** contiene:

- Metformina clorhidrato.....500 mg
(Equivalente a 390 mg de Metformina base)
- Glibenclamida.....5,00 mg
- Celulosa microcristalina.....54,00 mg
- Povidona.....20,00 mg
- Croscarmellosa sódica.....14,00 mg
- Estearato de magnesio.....7,00 mg
- Opadry.....12,00 mg

Acción terapéutica:

Antihiper glucemiante oral.

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA APODERADA
M.P. 1.212.12.11.1.0000

547



Indicaciones:

- **GLUCOVANCE 250 mg/ 1,25 mg** está indicado en la terapia inicial en pacientes con Diabetes Tipo II cuando la dieta y el ejercicio no resultan adecuados para el control de la glucemia.
- **GLUCOVANCE 500 mg / 2,50 mg y GLUCOVANCE 500 mg / 5,00 mg** está indicado para el tratamiento de Diabetes de tipo II en adultos:
 - Como terapia de segunda línea cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con Metformina o Glibenclamida (u otra sulfonilurea) no brindan un adecuado control de la glucemia.
 - Como reemplazo del tratamiento con Metformina o Glibenclamida en pacientes en los cuales la glucemia es estable y bien controlada.

Propiedades farmacológicas :

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmaterapéutico: Biguanidas y sulfonamidas en combinación. Código ATC: A10BD02

La Metformina es una biguanida con efecto antihiper glucemiante que disminuye los niveles de glucosa plasmática tanto basal como post prandial. No estimula la secreción de insulina, por lo tanto no produce hipoglucemia.

La Metformina puede actuar por medio de 3 mecanismos:

1. reduciendo la producción de glucosa hepática por inhibición de la glucogénesis y la gluconeogénesis.
2. En músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, aumentando la absorción y utilización de la glucosa periférica.
3. Impidiendo la absorción intestinal de glucosa.

La Metformina estimula la síntesis intracelular de glucógeno actuando sobre la glucógeno sintasa. La metformina aumenta la capacidad de transporte de todos los tipo, de transportadores de glucosa de membrana (GLUT).

En humanos independientemente de esta acción en la glucemia, la Metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de lípidos. Esto fue demostrado en estudios clínicos controlados a dosis terapéuticas a mediano y largo plazo: Metformina reduce los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos. En ensayos clínicos realizados con combinaciones de Metformina y Glibenclamida, estos efectos favorables sobre los lípidos no fueron demostrados.

La Glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación con vida media intermedia: esto causa descensos agudos de los niveles de glucosa en sangre por estimulación de la liberación de insulina en el páncreas, este efecto depende de la presencia de células beta funcionales en los islotes de Langerhans.

Ene-10

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTOR TÉCNICA/APODERADA 2 de 14
M.P. 12316 M.N. 12.048

La estimulación de la secreción de insulina por la Glibenclamida en respuesta a la comida es de mayor importancia.

La administración de Glibenclamida a pacientes diabéticos induce a un aumento en la respuesta estimulante de insulina post prandial. El incremento post prandial de la respuesta en la secreción de insulina y péptido C persisten después de por lo menos 6 meses de tratamiento.

La Metformina y la Glibenclamida tienen diferentes mecanismos y sitios de acción, pero sus efectos son complementarios. La Glibenclamida estimula el páncreas para secretar insulina y mientras que la Metformina reduce la resistencia celular a la insulina actuando en la periferia (músculo esquelético) y en la sensibilidad hepática a la insulina.

Los resultados de ensayos clínicos controlados doble ciego versus productos de referencia en el tratamiento de Diabetes tipo II, inadecuadamente controlada con monoterapia con Metformina o Glibenclamida combinada con dieta y ejercicio han demostrado que la combinación tiene un efecto aditivo en la regulación de la glucosa.

Pacientes pediátricos

En un estudio clínico controlado, doble ciego de 26 semanas de duración realizado en 167 pacientes pediátricos entre 9 y 16 años con Diabetes tipo II no controlados adecuadamente con dieta y ejercicio, con o sin tratamiento anti-diabético oral. Una combinación fija de de Metformina clorhidrato 250 mg y Glibenclamida 1.25 mg no demostró más efectividad que Metformina clorhidrato o Glibenclamida en la reducción de HbA1c por debajo del límite basal.

Farmacocinética:

Combinación Metformina - Glibenclamida

La biodisponibilidad de la Metformina y la Glibenclamida en combinación es similar a la observada cuando se administra un comprimido de Metformina y un comprimido de de Glibenclamida simultáneamente. La biodisponibilidad de la Metformina en combinación no se ve afectada por la ingestión de comida. La biodisponibilidad de la Glibenclamida en combinación no se ve afectada por la ingestión de comida, pero la velocidad de absorción de la Glibenclamida se ve aumentada por la ingestión de alimentos.

Metformina clorhidrato

Absorción

Luego de una dosis oral de Metformina, el T_{max} es alcanzado en 2.5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg o 850 mg de Metformina es aproximadamente 50-60% en sujetos sanos. Luego de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

Luego de la administración oral, la absorción de Metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de Metformina es no lineal. En las dosis e intervalos de administración usuales de Metformina el estado de equilibrio en las concentraciones plasmáticas se alcanza en 24-48 horas y son generalmente menos de 1 $\mu\text{g/ml}$. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) no excedieron los 4 $\mu\text{g/ml}$, incluso a altas dosis.

MARIA EUGENIA BLITTA
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.P. 4316 - M.N. 12.648

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La Metformina se particiona en los eritrocitos. El pico en sangre es menor que el pico en plasma y aparecen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimiento de distribución secundario. El volumen de distribución medio (Vd) se encuentra en el rango 63-2761.

Metabolismo

La Metformina es excretada sin alteraciones por orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El clearance renal de la Metformina es > 400 ml/ min, indicando que la Metformina es eliminada por filtrado glomerular y secreción tubular. Luego de la administración oral, la vida media aparente es aproximadamente 6.5 horas.

Cuando la función renal está afectada, el clearance renal se encuentra disminuido en proporción al clearance de creatinina, entonces la vida media está prolongada, conduciendo a un aumento de los niveles plasmáticos.

Glibenclamida

Absorción

La Glibenclamida se absorbe fácilmente (> 95%) luego de la administración oral. El pico en la concentración plasmática es alcanzado in alerredor de 4 horas.

Distribución

La Glibenclamida se une extensamente a la albúmina plasmática (99%), lo que debe tomarse en cuenta para algunas interacciones con otras drogas.

Metabolismo

La Glibenclamida es totalmente metabolizada en el hígado en dos metabolitos. Las fallas hepatocelulares disminuyen el metabolismo de Glibenclamida y disminuyen notablemente a velocidad de excreción.

Excreción

La Glibenclamida es excretada en forma de metabolitos por vía biliar (60%) y en orina (40%), la eliminación se completa entre las 45-72 horas. La vida media es 4-11 horas. La excreción biliar de los metabolitos aumenta en caso de insuficiencia renal, de acuerdo con la severidad de la afección renal hasta un clearance de creatinina de 30ml/min., entonces la eliminación no está afectada por la insuficiencia renal mientras se mantenga un clearance de creatinina por encima de 30 ml/min.

Pediatría

No hay diferencia en la farmacocinética de la Glibenclamida y la Metformina entre pacientes pediátricos y adultos de igual peso y género.

Información de seguridad preclínica

No hay estudios pre clínicos realizados con la combinación de drogas. La evaluación preclínica de la Metformina y la Glibenclamida no reveló peligro para los seres humanos

basado en los estudios convencionales de dosis repetida de toxicidad, y potencial genotóxico y carcinogénico.

Posología/Dosificación. Modo de administración:

Esta medicación solo está indicada en pacientes adultos.

General

Como todos los hipoglucemiantes, a dosis debe ser adaptada de acuerdo con la respuesta metabólica individual (glucemia, HbA1c)

Tratamiento inicial:

Terapia de primera línea:

Dosis de inicio: 1 comprimido de **GLUCOVANCE 250 mg / 1,25 mg** una vez por día.

Para aquellos pacientes con Hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 9 % o FPG > 2 g /L, se recomienda una dosis inicial de 1 comprimido de **GLUCOVANCE 250 mg / 1,25 mg** dos veces por día.

GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg no debe ser utilizado en la terapia inicial debido al riesgo de hipoglucemia.

Terapia de segunda línea:

Dosis de inicio: 1 comprimido de **GLUCOVANCE 500 mg / 2,5 mg** ó **GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg**, una vez por día.

A modo de evitar una hipoglucemia, la dosis inicial no debe exceder las dosis diarias de Glibenclámda (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o Metformina que venía tomando el paciente.

Terapia de reemplazo de una combinación previa de Metformina y una sulfonilurea:

A modo de evitar una hipoglucemia, la dosis inicial no debe exceder las dosis diarias de Glibenclámda (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o Metformina que venía tomando el paciente.

Ajuste de dosificación - Mantenimiento:

Un incremento gradual de la dosis puede colaborar a la tolerancia gastrointestinal y prevenir el desarrollo de hipoglucemia.

Terapia de primera línea:

Se recomienda incrementar la dosis adicionando 1 comprimido de **GLUCOVANCE 250 mg / 1,25 mg** más por día cada 2 semanas o más de acuerdo a los resultados de glucemia hasta alcanzar la mínima dosis efectiva que permita un adecuado control de la glucosa en sangre.

Terapia de segunda línea:

Se recomienda incrementar la dosis adicionando no más de 1 comprimido de **GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg** por día cada 2 semanas o más de acuerdo a los resultados de glucemia hasta alcanzar la mínima dosis efectiva que permita un adecuado control de la glucosa en sangre.



MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.P. 13316 - M.N. 12048

Terapia de reemplazo de una combinación previa de Metformina y una sulfonilurea:
Se recomienda incrementar la dosis adicionando no más de 1 comprimido de **GLUCOVANCE 500 mg / 5 mg** por día cada 2 semanas o más de acuerdo a los resultados de glucemia hasta alcanzar la mínima dosis efectiva que permita un adecuado control de la glucosa en sangre. Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar posibles signos y síntomas de hipoglucemia.

DOSIS MÁXIMA:

No debe superar la dosis de 2000 mg (Metformina clorhidrato) / 20 mg (Glibenclamida) diarios.

Régimen de dosificación

El régimen de dosificación depende de la posología individual:

- Para dosis de 1 comprimido por día, administrar el comprimido por la mañana
- Para dosis de 2 o 4 comprimidos por día, administrar los comprimidos 2 veces por día, por la mañana y por la tarde.
- Para dosis de 3 comprimidos por día, administrar los comprimidos 3 veces por día, a la mañana, al mediodía y a la tarde.

Los comprimidos deben ser tomados con las comidas. El régimen de dosificación debe ser ajustado a los hábitos alimenticios individuales, no obstante cada ingesta debe ser seguida por una comida con contenido suficiente de carbohidratos para prevenir episodios de hipoglucemia.

Combinación con terapia de insulina

No hay datos clínicos disponibles sobre el uso concomitante de este producto con terapia de insulina.

Pacientes de edad avanzada

La dosis de Glucovance debe ser ajustada dependiendo de los parámetros de función renal (comenzar con 1 comprimido de Glucovance 500 mg/2.5 mg por día); es necesario realizar controles regulares en la función renal.

Contraindicaciones:

GLUCOVANCE está no debe ser usado en caso de:

- Hipersensibilidad conocida a la Metformina clorhidrato, Glibenclamida u otra sulfonilurea o sulfonamida u otro ingrediente de la formulación.
- Diabetes mellitus tipo I (Diabetes insulina-dependiente) cetoacidosis, pre-coma diabético.
- Falla o disfunción renal (clearance de creatinina < 60 ml/min).
- Condiciones agudas con potencial de alterar la función renal tales como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste iodados.
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como por ejemplo falla respiratoria o cardíaca, infarto de miocardio reciente, shock.
- Cirugía mayor

- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Porfirio
- Lactancia
- Asociación con Miconazol

Advertencias y Precauciones:

Acidosis Láctica:

Es una complicación metabólica rara, pero seria (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento) que puede ocurrir debido a la acumulación de Metformina. Los casos de acidosis láctica reportados en pacientes con Metformina ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos con falla renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe ser reducida evaluando otros factores de riesgo asociados como diabetes poco controlada, cetosis, ayuno prolongado, alcoholismo, insuficiencia hepática y cualquier condición relacionada con hipoxia.

Diagnóstico: la acidosis láctica está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. El diagnóstico de laboratorio encuentra que está disminuido el pH sanguíneo, los niveles plasmáticos de lactato se encuentra por arriba de 5mmol/l y hay un aumento en la brecha aniónica y la relación lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica **GLUCOVANCE** debe ser suspendido y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

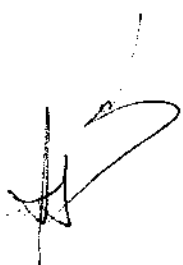
Hipoglucemia:

Debido a que **GLUCOVANCE** contiene un sulfonilurea, existe el riesgo de que los pacientes desarrollen un episodio de hipoglucemia. Luego de iniciado el tratamiento, una valoración progresiva de la dosis puede prevenir el desarrollo de hipoglucemia. Este tratamiento solo puede ser prescripto si el paciente sigue un esquema regular de comida (incluyendo el desayuno). Es importante que la ingesta de hidratos de carbono sea regular ya que el riesgo de hipoglucemia se ve aumentado por la ingesta tardía, insuficiente o desbalanceada de hidratos de carbono. Es más probable que ocurra un episodio de hipoglucemia en casos de dieta restringida en calorías, luego de ejercicio prolongado o excesivo, por ingesta de alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglucemiantes.

Diagnóstico: los síntomas de hipoglucemia son: dolor de cabeza, hambre, náuseas, vómitos, cansancio en extremidades, desórdenes del sueño, inquietud, agresión, concentración y reacción afectadas, depresión, confusión, impedimentos en el habla, disturbios visuales, temblor, parálisis y parestesia, vértigo, delirio, convulsiones, somnolencia, pérdida de conciencia, respiración superficial y bradicardia. Debido a la contrarregulación sudoración, temor, taquicardia, hipertensión, palpitations, angina y arritmia.

Estos síntomas tardíos pueden estar ausente cuando la hipoglucemia es desarrollada lentamente, en caso de neuropatía autónoma o cuando los pacientes son tratados con agentes beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

Manejo de la hipoglucemia: Los síntomas de hipoglucemia moderada sin pérdida de conciencia o manifestaciones neurológicas deben ser corregidos mediante la ingesta inmediata de azúcar. Se deben garantizar los ajustes en la dosis o modificaciones del patrón alimentario del paciente. Reacciones de hipoglucemia severa con coma, convulsiones u otros signos neurológicos constituyen una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato con glucosa intravenosa una vez que la causa es diagnosticada o sospechada, previa hospitalización del paciente.



La cuidadosa elección de los pacientes y la dosis y las adecuadas instrucciones para el paciente son importantes para prevenir el riesgo de episodios de hipoglucemia. Si el paciente presenta episodios repetidos de hipoglucemia, tanto severos como inadvertidos, se deben considerar otras opciones de tratamiento antidiabético que el **GLUCOVANCE**.

Factores que favorecen la hipoglucemia:

- Administración concomitante de alcohol, especialmente combinado con ayuno,
- Negación o incapacidad del paciente de cooperar (particularmente con pacientes de edad avanzada),
- Malnutrición, comidas irregulares, olvido de comidas, ayuno o cambios en la dieta,
- Mal balance entre ejercicio físico e ingesta de carbohidratos,
- Falla renal,
- Falla hepática severa,
- Sobredosis de **GLUCOVANCE**,
- Ciertos desarreglos endocrinos: insuficiencia tiroidea, insuficiencia de las glándulas adrenal y pituitaria
- Administración concomitante con ciertos medicamentos (ver interacciones medicamentosas)

Falla renal y hepática: la farmacocinética y/o farmacodinamia de **GLUCOVANCE** puede estar modificada en pacientes con falla hepática o falla renal severa. Si ocurren episodios de hipoglucemia en estos pacientes puede ser prolongada y debe iniciarse un tratamiento apropiado.

Información al paciente: Los riesgos de hipoglucemia, los síntomas y su tratamiento tanto como los factores que favorecen su aparición deben ser explicados al paciente y su familia. De forma similar, se debe considerar el riesgo de acidosis láctica como un evento de signos no específicos como calambres musculares acompañados de desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia severa, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y coma.

En particular, los pacientes deben ser informados de la importancia de seguir una dieta y un programa regular de ejercicio físico y realizar controles regulares de glucemia.

Desbalance de la glucemia: el paciente debe contactar a su médico en caso de cirugía o ante cualquier otro motivo que pueda producir una descompensación diabética ya que debe considerarse el tratamiento con insulina. Los síntomas de hiperglucemia son aumento de la frecuencia urinaria, sed y piel seca.

Función renal: Como la Metformina es excretada por el riñón, es recomendable que los valores de clearance de creatinina y/o creatinina plasmática sean determinados antes de iniciar el tratamiento y luego regularmente:

- al menos anualmente en pacientes con función renal normal.
- al menos de 2 a 4 veces al año en pacientes con niveles séricos de creatinina en el límite normal superior y en pacientes de edad avanzada.

El descenso de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomático. Se debe tener especial atención en situaciones donde la función renal se

puede ver afectada, por ejemplo, al inicio de terapias con medicamentos antihipertensivos o diuréticos o al cuando se inicia una terapia con AINEs.

Medios de contraste iodados: la administración intravascular de materiales de contraste iodados en estudios radiológicos puede llevar a una falla renal. Dependiendo de la función renal, **GLUCOVANCE** debe ser discontinuado antes del estudio o al momento del mismo y no debe ser retomado hasta pasadas 48 hs del estudio, y solo luego de que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre normal.

Cirugía: Ya que **GLUCOVANCE** contiene Metformina clorhidrato debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía mayor y no debe restituirse hasta 48 horas después de la misma, y solamente si la función renal ha sido reevaluada y se ha hallado normal.

Otras precauciones:

Todos los pacientes deben continuar su dieta, con una distribución regular en la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con exceso de peso deben continuar su dieta restringida en calorías.

El ejercicio regular es tan necesario como tomar **GLUCOVANCE**.

Se deben realizar regularmente estudios de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glucemia, HbA1c).

Este medicamento contiene lactosa, por lo que está contraindicado en casos de galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa y galactosa o en casos de deficiencia de lactasa.

Interacciones medicamentosas:

Combinaciones contraindicadas

Glibenclamida

Miconazol (vía sistémica, gel tópico mucosa oral)

Aumenta el efecto hipoglucemiante con posibilidad de manifestaciones de hipoglucemia, incluso coma.

Metformina

Materiales de contraste iodados

Dependiendo de la función renal, **GLUCOVANCE** debe ser discontinuado 48 hs previas y posteriores a la realización del estudio que requiera contraste iodado.

Combinaciones no aconsejadas

Sulfonilureas

Alcohol

Efecto Antabuse (intolerancia al alcohol), notable para Clorpropamida, Glibenclamida, Glipizide, Tolbutamida.

Aumento de la reacción hipoglucémica (inhibición de la compensación de reacciones), lo que puede facilitar la aparición de coma hipoglucémico.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Fenilbutazona




MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.P. 1-1316 - M.N. 12.048

Aumenta el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas (desplazamiento de las sulfonilureas del sitio de unión a proteínas y/o disminución de su eliminación). Preferentemente utilizar otro agente antiinflamatorio que exhiba menos interacciones o advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo; si es necesario ajustar la dosis durante el tratamiento con el agente antiinflamatorio y una vez terminado el tratamiento.

Glibenclamida

Bosentan

Incrementa el riesgo de hepatotoxicidad cuando es administrado con Glibenclamida, se recomienda evitar el uso; el efecto hipoglucemiante de glibenclamida puede ser reducido.

Todos los agentes antidiabéticos

Danazol

Si la combinación no puede ser evitada, advertir al paciente e intensificar el automonitoreo de la glucosa en sangre. Si es necesario ajustar la dosis durante el tratamiento con Danazol y una vez terminado el tratamiento.

Metformina

Alcohol

Incrementa el riesgo de acidosis láctica durante la intoxicación aguda con alcohol, particularmente en casos de ayuno o de malnutrición y falla hepatocelular. Evitar beber bebidas alcohólicas y utilizar medicamentos que contengan alcohol.

Combinaciones que requieren precauciones

Todos los agentes antidiabéticos

Clorpromazina

A dosis alta (100 mg por día de Clorpromazina) produce elevación de la glucosa en sangre (reducción en la liberación de insulina)

Corticosteroides (glucocorticoides) y tetracosactida (vía sistémica y local)

Eleva la glucosa en sangre, a veces acompañado por cetosis (disminución de la tolerancia a carbohidratos con corticosteroides). Precauciones de uso: advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo de la glucosa en sangre. Ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con el corticosteroide y una vez terminado el tratamiento.

Agonistas β_2

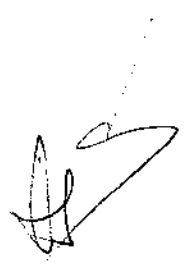
Eleva la glucosa en sangre debido a los agonistas β_2 . Precauciones de uso: advertir al paciente, intensificar el monitoreo de glucosa en sangre y posiblemente transferir a terapia de insulina.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Ej. Captopril, Enalapril)

Los inhibidores de la ECA disminuyen los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario ajustar la dosis de **GLUCOVANCE** durante la terapia con inhibidores ECA y luego de su discontinuación.

Metformina

Ene-10



MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.P. 14318 M.N. 12.048

Diuréticos

Pueden desencadenar por insuficiencia renal funcional acidosis láctica debido a Metformina relacionada con diuréticos, particularmente con diuréticos de asa.

La amilorida puede originar un aumento en sangre de la Metformina, se debe monitorear y ajustar la dosis.

Glibenclamida

Beta-bloqueantes, Clonidina, Reserpina, Guanetidina y simpaticomiméticos

Todos los beta-bloqueantes, la Clonidina, la Reserpina, la Guanetidina y los simpaticomiméticos enmascaran algunos síntomas de hipoglucemia: palpitaciones^d y taquicardia. La mayoría de los agentes beta-bloqueantes no cardioselectivos aumentan la incidencia y la severidad de la hipoglucemia. Advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo de la glucosa en sangre, especialmente a la comienzo del tratamiento.

Fluconazol

Incrementa la vida media de la sulfonilurea con posibilidad de llevar a manifestaciones de hipoglucemia. Advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo de la glucosa en sangre y posiblemente ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con Fluconazol y una vez terminado el tratamiento.

Otras interacciones: combinaciones a tomar en cuenta

Glibenclamida

Acarbose, ácido tióctico, ajo, alfalfa, aloe, antiácidos, antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), arándano, aspirina, cotrimoxazol, eucalipto, fibratos, gatifloxacina, gemfibrozil, ginseng, hipérico, inhibidores de la monoamino oxidasa (iMAO), itraconazol, psyllium, fluoroquinolonas, salicilatos, sulfadiazina, sulfonamidas, voriconazol: aumentan el riesgo de hipoglucemia.

Desmopresina: Reducción de la actividad antidiurética
Anticoagulantes orales: puede aumentar el riesgo de sangrado

Cimetidina, Cloranfenicol, levotiroxina, regaliz, rifampicina: pueden disminuir la efectividad del hipoglucemiante.

Ciclosporina: se pueden observar niveles aumentados de Ciclosporina sérica.

Corticotrofina: Aumenta los niveles de glucosa sérica

Fluoroquinolonas, ranitidina: pueden provocar tanto hipoglucemia como hiperglucemia.

Glucosamina: podría alterar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa.

Metformina

Acarbose, ácido tióctico, ginseng, inhibidores de la monoamino oxidasa (iMAO), pegvisomant, psyllium: aumentan el riesgo de hipoglucemia.

Corticotrofina: Aumenta los niveles de glucosa sérica

Cotrimazol, digoxina, furosemida, morfina, quinidina, ranitidina, vancomicina: pueden producir aumento de la concentración plasmática de metformina.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Ene-10

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
N.P. 12312 M.N. 12.048

11 de 14

01547



No hay datos preclínicos y clínicos disponibles sobre embarazos expuestos con **GLUCOVANCE**

Relacionado con la diabetes

La diabetes (gestacional o permanente) cuando no está controlada incrementa el riesgo de anomalías congénitas y mortalidad perinatal. La enfermedad debe ser controlada tan pronto como sea posible durante el periodo de gestación para reducir el riesgo de anomalías congénitas.

Metformina

Estudios realizados en animales no mostraron evidencia de actividad teratogénica. En ausencia de efectos teratogénicos en animales, no se esperan malformaciones fetales en humanos ya que hasta la fecha ha sido probado que las sustancias conocidas como causantes de malformación en humanos resultan teratogénicas en estudios realizados en animales en dos especies.

Estudios clínicos con pequeña participación no demostraron malformación fetal relacionada directamente con la Metformina.

Glibenclamida

Estudios realizados en animales no mostraron evidencia de actividad teratogénica. En ausencia de efectos teratogénicos en animales, no se esperan malformaciones fetales en humanos ya que hasta la fecha ha sido probado que las sustancias conocidas como causantes de malformación en humanos resultan teratogénicas en estudios realizados en animales en dos especies.

En la práctica clínica, no hay recientemente datos relevantes en los cuales basar una evaluación de potencial de malformación o fetotoxicidad debido a la Glibenclamida cuando es administrada durante el embarazo.

Manejo del tratamiento

Controles adecuados de glucemia permiten que el embarazo se desarrolle normalmente en esta categoría de pacientes. **GLUCOVANCE** no debe ser usado para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo.

Es imperativo el uso de insulina para alcanzar niveles adecuados de glucosa en sangre. Se recomienda que los pacientes sean transferidos de una terapia antidiabética oral a una terapia de insulina tan pronto como la paciente planea quedar embarazada o quede embarazada durante el tratamiento con este producto. Se recomienda el control de glucosa en sangre del neonato.

Lactancia

La metformina es excretada en leche en ratas lactantes. En humanos en ausencia de datos sobre el pasaje de Metformina y Glibenclamida a leche materna, y en vista del riesgo de hipoglucemia neonatal, este producto está contraindicado durante la lactancia.

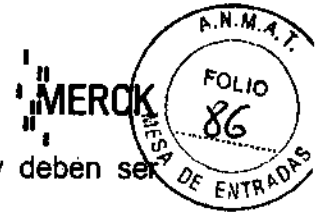
Efectos sobre conducción de vehículos y/o uso de maquinaria

Ene-10

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA/APODERADA
M.P. 14316 - 30/12/049

12 de 14

1547



Los pacientes deben ser alertados sobre los síntomas de hipoglucemia y deben ser advertidos sobre las precauciones cuando conducen o usan máquinas.

Reacciones adversas / Efectos no deseados

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir durante el tratamiento con **GLUCOVANCE**. La frecuencia es definida a continuación: muy común: $>1/10$; común: $\geq 1/100$, $<1/10$; poco común: $\geq 1/1.000$, $<1/100$; raro: $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$; muy raro $<1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos adversos son presentados en orden decrecientes de seriedad.

Estudios clínicos

Poco común: Elevación media a moderada de las concentraciones de urea plasmática y creatinina.

Muy raro: hiponatremia

Desórdenes en sangre y sistema linfáticos

Son reversibles luego de la discontinuación del tratamiento.

Raros: Leucopenia, trombocitopenia

Muy raro: agranulocitosis, anemia hemolítica, aplasia de médula ósea y pancitopenia.

Desórdenes del sistema nervioso

Común: Trastornos del gusto

Desórdenes visuales

Pueden ocurrir trastornos visuales transitorios al comienzo del tratamiento debido a la disminución de los niveles de glucemia.

Desórdenes gastrointestinales

Muy común: Desórdenes gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos efectos no deseados ocurren con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda administrar **GLUCOVANCE** en 2 o 3 dosis diarias. El incremento moderado de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos

Raros: reacciones cutáneas como prurito, urticaria, rash maculopapular.

Muy raros: Angitis alérgica cutánea o visceral, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria que evoluciona a shock.

Puede ocurrir reacción cruzada con sulfonamidas y sus derivados.

Desórdenes de metabolismo y nutrición

Hipoglucemia (ver advertencias y precauciones)

Poco común: crisis de porfiria hepática y porfiria cutánea

Muy rara: acidosis láctica (ver advertencias y precauciones), descenso de la absorción de vitamina B₁₂ con descenso de los niveles séricos durante el uso por largos periodos de Metformina. Se recomienda considerar esta etiología ante la presencia de anemia megaloblástica. Reacciones simil Disulfiram con la ingesta de alcohol.

Desórdenes hepatobiliares

Muy raro: Valores anormales en las pruebas de la función hepática o hepatitis que requieren la discontinuar el tratamiento.

Sobredosificación:

La sobredosificación puede precipitar hipoglucemia debido a la presencia de sulfonilurea (ver advertencias y precauciones)

Alta sobredosificación o la existencia de factores de riesgo pueden conducir a la acidosis láctica debido a la presencia de Metformina (ver advertencias y precauciones). La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en hospital. El tratamiento más efectivo para remover el lactato y la Metformina es la diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentaciones:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo el último de Uso Hospitalario exclusivamente.

Conservar a temperatura no superiores a los 30°C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 49.851

Elaborado por Laboratorios MERCK SANTÉ s.a.s, 2, Rue du Pressoir Vert 45400, Semoy, Francia

Importado y distribuido por: Merck Química Argentina SAIC, Tronador 4890, Buenos Aires. Tel: (011) 4546-8100

Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: /

Aprobado por Disp. N°

MARIA EUGENIA BUTTI
DIRECTORA TÉCNICA PODERADA
M.P. 14019 M.N. 12048