



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

DISPOSICIÓN N° 1003

BUENOS AIRES, 02 FEB. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010338-15-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO 250 mg - GLIBENCLAMIDA 1,25 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - GLIBENCLAMIDA 2,50 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - GLIBENCLAMIDA 5,00 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - GLIBENCLAMIDA 5,00 mg; 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 y Circular N° 4/13.



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

DISPOSICIÓN N° 1003

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.

Que a fojas 465 y 466 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

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 GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, METFORMINA CLORHIDRATO 250 mg - GLIBENCLAMIDA 1,25 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - GLIBENCLAMIDA 2,50 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - GLIBENCLAMIDA 5,00 mg;



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

DISPOSICIÓN N° 1003

METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - GLIBENCLAMIDA 5,00 mg, aprobada por Certificado N° 49.851 y Disposición N° 4848/01, propiedad de la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., cuyos textos constan de fojas 390 a 437, para los prospectos y de fojas 438 a 464, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4848/01 los prospectos autorizados por las fojas 390 a 405 y la información para el paciente autorizada por las fojas 438 a 446, 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° 49.851 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 y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010338-15-2

DISPOSICIÓN N° 1003

3


Dr. ROBERTO LEDE
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° **1003** 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 LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., 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 250 mg - GLIBENCLAMIDA 1,25 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - GLIBENCLAMIDA 2,50 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg - GLIBENCLAMIDA 5,00 mg; METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - GLIBENCLAMIDA 5,00 mg.

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 de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 6100/11.	Prospectos de fs. 390 a 437, corresponde desglosar de fs. 390 a 405. Información para el paciente de fs. 438 a



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

		464, corresponde desglosar de fs. 438 a 446.-
--	--	---

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO ELEA S.A.C.I.F. Y A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.851 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **02 FEB. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-010338-15-2

DISPOSICIÓN N° **1003**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

1003

LABORATORIO
ELEA



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

- GLUCOVANCE® 250 mg/ 1,25 mg
- GLUCOVANCE® 500 mg/ 2,50 mg
- GLUCOVANCE® 500 mg/ 5,00 mg
- GLUCOVANCE® 1000 mg/ 5,00 mg

02 FEB. 2016

METFORMINA CLORHIDRATO / GLIBENCLAMIDA

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 K30.....10,00 mg
- Croscarmelosa 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 K30.....20,00 mg
- Croscarmelosa 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 K30.....20,00 mg
- Croscarmelosa sódica.....14,00 mg
- Estearato de magnesio.....7,00 mg
- Opadry.....12,00 mg



[Signature]
 Lab. Elea S.A.C. F. y A.
 Dra. María Bernadina Belay
 Apoderada
 DNI 253.8975

[Signature]
 Lab. ELEA S.A.C. F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

116103



ORIGINAL

Laboratorio **ELEA**

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Cada comprimido recubierto de **GLUCOVANCE 1000 mg/ 5,00 mg** contiene:

- Metformina clorhidrato.....1000 mg
(Equivalente a 780 mg de Metformina base)
- Glibenclamida..... .5,00 mg
- Celulosa microcristalina.....113,00 mg
- Povidona K30..... 40,00 mg
- Croscarmelosa sódica..... 28,00 mg
- Estearato de magnesio..... 9,00 mg
- Opadry II.....16,64 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihiper glucemiante oral.

Grupo farmacoterapéutico: Biguanidas y sulfonamidas en combinación.

Código ATC: A10BD02

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 - Glucovance 500 mg / 5,00 mg y Glucovance 1000 mg / 5,00 mg** están indicados para el tratamiento de la diabetes 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:

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:

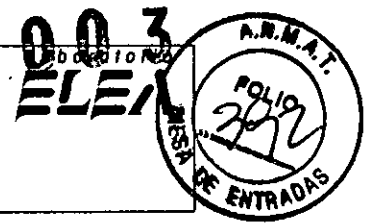
1. reduciendo la producción de glucosa hepática por inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis
2. en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, aumentando la absorción y utilización periférica de la glucosa



(Handwritten signature)
 Lab. Elea S.A. S. de R.L. y A.
 Dra. Nidia Zermuda Belay
 Moderada
 DNI 29376925

(Handwritten signature)
 Lab. ELEA S.A. S. de R.L. y A. 2 de 16
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co.- Directora Técnica
 M.N. 15.693

19003
ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

3. retrasando 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 tipos de transportadores de glucosa de membrana (GLUT).

En humanos independientemente de esta acción sobre la glucemia, la metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo de lípidos. Esto fue demostrado en estudios clínicos controlados a mediano y largo plazo con dosis terapéuticas: la 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: produce 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.

La estimulación de la secreción de insulina por la glibenclamida en respuesta a la comida es de gran importancia.

La administración de glibenclamida a pacientes diabéticos induce un aumento en la respuesta estimulante de insulina post prandial. Las respuestas post prandiales aumentadas de 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 acciones son complementarias. La glibenclamida estimula el páncreas para secretar insulina, 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 la 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 controlada adecuadamente con dieta y ejercicio, con o sin un tratamiento anti-diabético oral, se observó que una combinación fija de metformina clorhidrato 250 mg y glibenclamida 1,25 mg no resultó más efectiva que metformina clorhidrato o glibenclamida en la reducción de HbA1c por debajo del límite basal.

En consecuencia, no se recomienda utilizar Glucovance en pacientes pediátricos.

Farmacocinética:

Combinación Metformina - Glibenclamida

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Eernúda Belay
Apoderada
DNI 29378925

3 de 16
Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893

1003

ORIGINAL

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

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 glibenclamida simultáneamente. La biodisponibilidad de la metformina en combinación no se ve afectada por la ingestión de alimentos. La biodisponibilidad de la glibenclamida en combinación no se ve afectada por la ingestión de alimentos, pero la velocidad de absorción de glibenclamida se ve aumentada al ingerir alimentos.

Metformina clorhidrato

Absorción

Luego de una dosis oral de metformina, el $T_{m\acute{a}x}$ es alcanzado en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg u 850 mg de metformina es aproximadamente 50-60% en individuos 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. A las dosis e intervalos de administración usuales de metformina, el estado estacionario en las concentraciones plasmáticas se alcanza en 24 a 48 horas y son generalmente menos de 1 $\mu\text{g/ml}$. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{m\acute{a}x}$) no excedieron los 4 $\mu\text{g/ml}$, incluso a las dosis máximas.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se distribuye 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 (V_d) se encuentra en el rango 63 a 276 litros.

Metabolismo

La metformina se excreta sin alteraciones por orina. No se han identificado metabolitos en humanos.

Eliminación

El clearance renal de metformina es $> 400 \text{ ml/min}$, lo cual indica que la metformina es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de la administración oral, la vida media de eliminación terminal 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 de eliminación se encuentra prolongada, conduciendo a un aumento de los niveles plasmáticos.

Glibenclamida

Absorción

La glibenclamida se absorbe muy fácilmente ($> 95\%$) luego de la administración oral. El pico en la concentración plasmática es alcanzado en alrededor de 4 horas.

Lab. Elea S.A. C.A. y A.
Dra. María Gertruda Belay
ApoDERADA
DNI 22278024

Lab. ELEA S.A. C.I.F. 4 de 16
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

1003



Laboratorio ORIGINAL **ELEA**

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Distribución

La glibenclamida se une en gran medida 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 la velocidad de excreción.

Excreción

La glibenclamida es excretada en forma de metabolitos por vía biliar (60%) y urinaria (40%); la eliminación se completa entre las 45 a 72 horas. La vida media de eliminación terminal es 4-11 horas.

La excreción biliar de los metabolitos aumenta en caso de insuficiencia renal, de acuerdo con la gravedad de la afección renal hasta un clearance de creatinina de 30 ml/min. Entonces la eliminación de glibenclamida no está afectada por la insuficiencia renal mientras se mantenga un clearance de creatinina por encima de 30 ml/min.

Pacientes pediátricos

No se observaron diferencias en la farmacocinética de glibenclamida y metformina entre pacientes pediátricos y adultos sanos de igual peso y género.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Para administración por vía oral.

Esta medicación sólo está indicada en pacientes adultos.

Generalidades

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

Tratamiento inicial

Terapia de primera línea:

La dosis de inicio es 1 comprimido de **Glucoavance 250 mg / 1,25 mg** una vez por día.

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

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

Terapia de segunda línea:

La dosis de inicio es 1 comprimido de **Glucoavance 500 mg / 2,5 mg** o de **Glucoavance 500 mg / 5 mg**, una vez por día.



Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
A. Urdinola
D.H. 2937/925

5 de 16
Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M Durán
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.693

1003



ORIGINAL **ELEA** Laboratorio

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

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

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

La dosis inicial recomendada no debe exceder las dosis diarias de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o de metformina que venía tomando el paciente.

Ajuste de dosificación - Mantenimiento:

Un incremento gradual de la dosis puede colaborar a la tolerabilidad 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 la 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 / 2,5 mg** o **Glucovance 500 mg / 5 mg** por día cada 2 semanas o más de acuerdo a los resultados de la glucemia hasta alcanzar la mínima dosis efectiva que permita un adecuado control de la glucosa en sangre.

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 / 2,5 mg** o **Glucovance 500 mg / 5 mg** por día cada 2 semanas o más de acuerdo a los resultados de la 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.

En aquellos pacientes que ya son tratados con una combinación de metformina y glibenclamida, se puede reemplazar dos comprimidos de metformina clorhidrato 500 mg / glibenclamida 2,5 mg por un comprimido de Glucovance 1000 mg/5 mg.

Dosis máxima:

Para Glucovance 500 mg/2.5 mg: 6 comprimidos.

Para Glucovance 500 mg/5 mg: 3 comprimidos. En casos excepcionales, un aumento a 4 comprimidos de Glucovance 500 mg/5 mg por día puede ser recomendado.

Para Glucovance 1000 mg/5 mg: 3 comprimidos.

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

✓
Ltd. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Maria Bernardo Belay
Apoquinda
DNI 29378925

6 de 16
Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Cp - Directora Técnica
M.N. 15.693

1003



ORIGINAL Laboratorio **ELEA**

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

- Para dosis de 2 ó 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 toma debe ser seguida por una comida con contenido suficiente de carbohidratos para prevenir episodios de hipoglucemia.

Al administrar Glucovance junto con colesevelam, se recomienda administrar Glucovance al menos 4 horas antes del secuestrante de ácido biliar para minimizar el riesgo de una reducción en la absorción (ver sección Interacciones)

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 la función renal (comenzar con 1 comprimido de Glucovance 500 mg/2,5 mg por día); es necesario realizar controles regulares de la función renal (ver sección Advertencias y Precauciones).

Pacientes pediátricos

No se recomienda utilizar Glucovance en pacientes pediátricos (ver sección Propiedades Farmacológicas – Propiedades Farmacodinámicas)

CONTRAINDICACIONES:

Glucovance está no debe ser usado en caso de:

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina, glibenclamida u otra sulfonilurea y sulfonamida, o a cualquiera de los excipientes
- Diabetes mellitus tipo I (diabetes insulino-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 (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como por ejemplo falla respiratoria o cardíaca, infarto de miocardio reciente, shock.
- Cirugía mayor (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Porfiria
- Lactancia
- En asociación con miconazol (ver sección Interacciones)

✓

Lab. Elea S.A.U.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI: 25878925

7 de 16
LMB. ELEA S.A.U.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.693

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
 GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero seria (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados 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:

El riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en el caso de aparición de signos no específicos como calambres musculares con desordenes digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Estos signos pueden continuar con disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los valores de laboratorio diagnósticos son pH sanguíneo disminuido, niveles plasmáticos de lactato por encima de 5 mmol/l y aumento en la brecha aniónica y en la relación lactato/piruvato. Si se sospecha de acidosis metabólica Glucovance debe ser suspendido y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (ver sección Sobredosificación).

Hipoglucemia

Debido a que Glucovance contiene una sulfonilurea, existe el riesgo de que los pacientes desarrollen un episodio de hipoglucemia. Luego de iniciado el tratamiento, un ajuste progresivo de la dosis puede prevenir el desarrollo de hipoglucemia. Este tratamiento solo puede ser prescripto si el paciente sigue un esquema regular de comidas (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 intensivo, 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 extremo, 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 una contrarregulación causada por la hipoglucemia puede aparecer sudoración, temor, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina y arritmia. Estos síntomas tardíos pueden no presentarse cuando la hipoglucemia es desarrollada lentamente, en caso de neuropatía autónoma o cuando los pacientes son tratados con agentes beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina o simpaticomiméticos.

Manejo de la hipoglucemia:

Lab. Elea S.A. C.I.F. y A.
 Dra. María ~~Patricia~~ Belay
 Apoderada
 DNI 29378925

8 de 16
 Lab. ELEA S.A. C.I.F. y A.
 Dra. Vilma M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

1003

Laboratorio
ELEA**ORIGINAL**

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

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. Las reacciones de hipoglucemia severa con coma, convulsiones u otros signos neurológicos también son posibles y 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 reducir 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 diferentes de Glucovance.

Factores que favorecen la hipoglucemia:

- administración concomitante de alcohol, especialmente combinado con ayuno,
- negación o incapacidad del paciente de cooperar (particularmente en pacientes de edad avanzada),
- malnutrición, comidas irregulares, olvido de comidas, ayuno o cambios en la dieta,
- balance deficiente entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos,
- falla renal,
- falla hepática severa,
- sobredosis de Glucovance,
- ciertos desarreglos endócrinos: insuficiencia tiroidea, insuficiencia de las glándulas adrenal y pituitaria
- administración concomitante de ciertos medicamentos (ver sección Interacciones)

Falla renal y hepática:

La farmacocinética y/o farmacodinamia de Glucovance pueden estar modificadas 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:

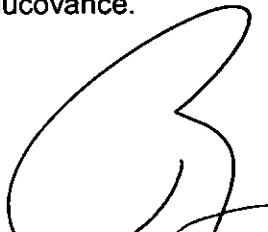
Los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento, así como los factores que favorecen su aparición deben ser explicados al paciente y su familia. De forma similar, se debe considerar el riesgo de acidosis láctica en caso de signos no específicos tales como calambres musculares acompañados de trastornos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


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

Desbalance de la glucemia:

En caso de cirugía o ante cualquier otro motivo que pueda producir una descompensación diabética, debe considerarse el tratamiento temporario con insulina en lugar del tratamiento con Glucovance.

✓


 Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A. 16
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693

1003



ORIGINAL Laboratorio **ELEA**

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Los síntomas de hiperglucemia son: aumento de la frecuencia urinaria, sed muy intensa 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 posteriormente en forma regular:

- 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.

La disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Se debe tener especial atención en situaciones donde la función renal se puede ver afectada, por ejemplo, al inicio de un tratamiento antihipertensivo o diurético, y cuando se inicia un tratamiento con AINES.

Administración de materiales 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 reiniciarse la toma hasta pasadas 48 hs del estudio, y solamente luego de que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre normal (ver sección Interacciones).

Cirugía:

Ya que Glucovance contiene clorhidrato de metformina, 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 encuentra 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 físico regular es tan necesario como tomar Glucovance.

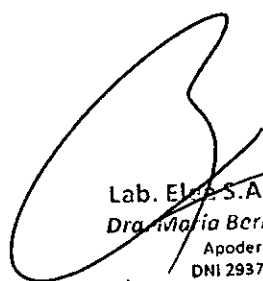
Se deben realizar regularmente los estudios de laboratorio para el monitoreo de la diabetes (glucemia, HbA1c).

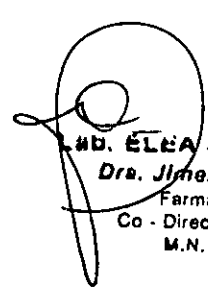
El tratamiento de los pacientes con un déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa con sulfonilureas puede producir una anemia hemolítica. Dado que la glibenclamida pertenece a la clase química de las sulfonilureas, Glucovance se debe administrar con precaución a los pacientes con déficit de G6PD, y se debe considerar una alternativa terapéutica sin sulfonilureas.

Interacciones:

- *Combinaciones contraindicadas*




 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Maria Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925


 Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán de 16
 Farmaceutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.893

1003



Laboratorio
ELEA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Relacionadas con glibenclamida

- *Miconazol (vía sistémica, gel tópico para mucosa oral)*
Aumenta el efecto hipoglucemiante con posibilidad de manifestaciones de hipoglucemia, incluso coma (ver sección Contraindicaciones).

Relacionadas con metformina

- *Materiales de contraste iodados*
Dependiendo de la función renal, Glucovance debe ser discontinuado antes o al momento del estudio (ver sección Contraindicaciones).

- *Combinaciones no aconsejadas*

Relacionadas con las sulfonilureas

- *Alcohol*
Efecto antabuse (intolerancia al alcohol), notablemente para clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida.
Aumento de la reacción hipoglucémica (inhibición de las reacciones de compensación), lo que puede facilitar la aparición de coma hipoglucémico.
Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

- *Fenilbutazona (vía sistémica)*
Aumenta el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas (desplazamiento de las sulfonilureas de los sitios 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 con el mismo.

Relacionadas con glibenclamida

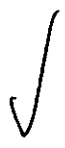
- *Bosentan*
Existe un riesgo aumentado de hepatotoxicidad si se administra bosentan junto con glibenclamida, y se recomienda evitar tal uso; el efecto hipoglucemiante de glibenclamida también puede verse reducido.

Relacionadas con todos los agentes antidiabéticos

- *Danazol*
Si la combinación no puede ser evitada, advertir al paciente e intensificar el automonitoreo de la glucosa en sangre. Es posible que se requiera ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con danazol y una vez terminado el tratamiento con éste último.

Relacionadas con metformina

- *Alcohol*



Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y
Dra. Jimena M. Durán
Farmaceutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.693



PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

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

- *Combinaciones que requieren precaución*

Relacionadas con todos los agentes antidiabéticos

- *Clorpromazina*

A dosis altas (100 mg por día de clorpromazina) produce elevación de la glucosa en sangre (reducción en la liberación de insulina).

Precaución de uso: advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo de la glucosa en sangre. Es posible que se requiera ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con el neuroléptico y una vez terminado el tratamiento con éste último.

- *Corticosteroides (glucocorticoides) y tetracosáctidos (vía sistémica y local)*

Producen elevación de la glucosa en sangre, a veces acompañada por cetosis (disminución de la tolerancia a los carbohidratos con corticosteroides). Precaución de uso: advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo de la glucosa en sangre. Es posible que se requiera ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con corticosteroides y una vez terminado el tratamiento con estos últimos.

- *Agonistas β_2*

Elevación de la glucosa en sangre debido a los agonistas β_2 .

Precaución de uso: advertir al paciente, intensificar el monitoreo de glucosa en sangre y posiblemente transferir a terapia con 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 de ECA y luego de su discontinuación.

Relacionadas con metformina

- *Diuréticos*

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

Relacionadas con 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 y taquicardia.

La mayoría de los agentes beta-bloqueantes no cardiosselectivos aumentan la incidencia y la gravedad de la hipoglucemia. Advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo de la glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento.

Lab. Elea S.A. C.I.F. y A.
Dra. María Pierluigi Belay
Apoderada
DNI 29378925

12 de 16
LAB. ELEA S.A. C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

1003



ORIGINAL Laboratorio **ELEA**

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

- **Fluconazol**

Incrementa la vida media de la sulfonilurea con posibilidad de 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 mismo.

- **Secuestrantes de ácidos biliares:**

Cuando se administra simultáneamente, la concentración plasmática de glibenclamida se reduce, lo cual puede llevar a una reducción del efecto hipoglicemiante. Este efecto no fue observado al administrar glibenclamida en cierto periodo de tiempo antes de tomar otro medicamento. Se recomienda administrar Glucovance al menos 4 horas antes del secuestrante biliar.

- *Otras interacciones: combinaciones a tomar en cuenta*

Relacionadas con glibenclamida

- **Desmopresina:** Reducción de la actividad antidiurética.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles sobre embarazos expuestos a Glucovance.

Riesgos relacionados con la diabetes

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

Riesgos relacionados con la 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 en animales correctamente realizados en dos especies.

Estudios clínicos con pequeña participación no demostraron evidencias de malformación fetal relacionada directamente con la metformina.

Riesgos relacionados con la 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

✓

Lab. Elea S.A.C. S. y A.
 Dra. María Bernadita Belay
 Apoderada
 DNI 29578925

13 de 16

Lab. ELEA S.A.C. S. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.893

1003

ORIGINAL **ELEA** Laboratorio



PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

causantes de malformación en humanos resultan teratogénicas en estudios en animales correctamente realizados en dos especies.

En la práctica clínica, no hay datos relevantes en la actualidad 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

Un control adecuado de la glucemia permite 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 las pacientes sean transferidas de una terapia antidiabética oral a una terapia con insulina tan pronto como planeen quedar embarazadas o si quedan embarazadas durante el tratamiento con este producto. Se recomienda el control de glucosa en sangre del neonato.

Lactancia

La metformina se excreta en la 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 la capacidad de conducir vehículos y/o usar maquinaria

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

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir durante el tratamiento con Glucovance. La frecuencia es definida a continuación: muy común: >1/10; común: ≥1/100, <1/10; poco común: ≥1/1000, <1/100; raro: ≥1/10000, <1/1000; muy raro <1/10000, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decrecientes de seriedad.

Exploraciones complementarias


Poco común: Elevaciones medias a moderadas de las concentraciones séricas de urea y creatinina.

Muy raro: hiponatremia

Alteraciones de la sangre y sistema linfático

✓

Lab. Elea S.A. S.R.L. y A.
Dra. *Maria Bernarda Belay*
Ap. Cargada
DNI 29478925


Lab. Elea S.A. S.R.L. y A.
Dra. *Jimena M. Durán*
Farmacéutica
Co. Directora Técnica
M.N. 15.893

1003



ORIGINAL

Laboratorio
ELEA

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Son reversibles luego de la discontinuación del tratamiento.

Raras: Leucopenia, trombocitopenia

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

Alteraciones del sistema nervioso

Comunes: Trastornos del gusto

Alteraciones visuales

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

Alteraciones gastrointestinales

Muy comunes: Alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estas reacciones adversas ocurren con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlas, se recomienda administrar Glucovance en 2 ó 3 dosis diarias. El incremento gradual de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Alteraciones de la piel y tejidos subcutáneos

Raras: Reacciones cutáneas como prurito, urticaria, rash maculopapular.

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

Puede ocurrir reacción cruzada a sulfonamidas y sus derivados.

Alteraciones metabólicas y nutricionales

Hipoglucemia (ver sección Advertencias y precauciones)

Poco comunes: Crisis de porfiria hepática y porfiria cutánea

Muy raras: Acidosis láctica (ver sección Advertencias y precauciones), disminución de la absorción de vitamina B₁₂ con descenso de los niveles séricos durante el uso de metformina por largos periodos. Se recomienda considerar esta etiología ante la presencia de anemia megaloblástica. Reacción tipo disulfiram con la ingesta de alcohol.

Alteraciones hepatobiliares

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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Una alta sobredosificación o la existencia de factores de riesgo concomitantes pueden conducir a la aparición de acidosis láctica debido a la presencia de metformina (ver sección Advertencias y precauciones). La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. El tratamiento más efectivo consiste en remover el lactato y la metformina por hemodiálisis.

Lab. Elea S.A. C. S. y A.
Dra. María Bernadita Belay
Aprobada
DNI 29378925

Lab. ELEA S.A. C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co-Directora Técnica
M.N. 15.693

15 de 16

1003



ORIGINAL Laboratorio **ELEA**

PROYECTO DE PROSPECTO
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

El clearance plasmático de glibenclamida puede estar extendido en pacientes que padecen enfermedad hepática. Dado que la glibenclamida posee un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, no es eliminada por 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.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-333-0160.

Para otras consultas:

Centro de atención telefónica de Laboratorio Elea 0800-333-3532.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 y 120 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de Uso Hospitalario Exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco a temperatura no superior a 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 49.851
Elaborado en: MERCK SANTÉ s.a.s., Centre de production Semoy, 2 Rue du Pressoir Vert 45400, Semoy, Francia.

Importado y distribuido por: Laboratorio Elea SACIFyA

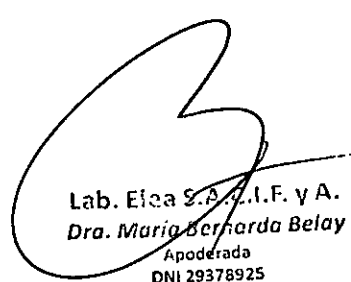
Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico.

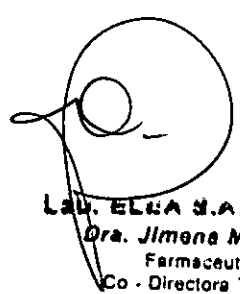
Glucovance® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Aprobado por Disp. N°

Última revisión: _____ / _____




Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. Maria Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


16 de 16
Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmaceutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

ORIGINAL

Laboratorio
ELEA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

GLUCOVANCE® 500 mg/2.5 mg, comprimidos recubiertos
GLUCOVANCE® 500 mg/2.5 mg, comprimidos recubiertos
GLUCOVANCE® 1000 mg/5 mg, comprimidos recubiertos

Metformina clorhidrato - glibenclamida

Lea cuidadosamente este prospecto antes de comenzar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted

- Guarde este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo pase a otras personas. Puede causarles daño, incluso si los signos de la enfermedad son iguales a los suyos.
- Si sufre de cualquier efecto secundario, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario no mencionado en este prospecto. Ver sección 4.

Qué incluye este prospecto:

1. Qué es **Glucovance** y para qué se usa
2. Lo que debe saber antes de tomar **Glucovance**
3. Cómo tomar **Glucovance**
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo almacenar **Glucovance**
6. Contenido del envase y otra información

1. Qué es Glucovance y para qué se usa

Glucovance está compuesto de dos medicamentos antidiabéticos que pertenecen a los grupos de medicamentos denominados biguanidas (metformina clorhidrato) y sulfonilurea (glibenclamida).

La insulina es la hormona que permite a los tejidos corporales absorber la glucosa (azúcar) de la sangre y usarla para producir energía o almacenarla para su uso futuro. Los pacientes con diabetes tipo 2 (es decir, diabetes no insulino dependiente) no producen insulina suficiente en el páncreas o su cuerpo no responde adecuadamente a la insulina que produce. Esto produce un aumento en el nivel de glucosa en la sangre. **Glucovance** ayuda a reducir el azúcar en su sangre, logrando un nivel normal.

Glucovance se usa para

el tratamiento oral (por la boca) de la **diabetes mellitus tipo 2 en pacientes adultos**. Se usa para reemplazar la combinación de los dos principios activos de **Glucovance** (metformina clorhidrato y glibenclamida) administrados por separado en pacientes previamente tratados con esta combinación, si la combinación fue efectiva en controlar el nivel de glucosa en la sangre del paciente.

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Viviana Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI: 79379925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co - Directora Técnica
 M.N. 15.693



ORIGINAL **LABORATORIO ELEA**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

2. Lo que debe saber antes de tomar Glucovance

No tome Glucovance

- si es alérgico (hipersensible) a la metformina clorhidrato, glibenclamida u otras sulfonamidas o a cualquiera de los componentes de Glucovance (listados en la sección 6).
- si tiene problemas de la función de riñones o hígado
- si sufre de diabetes mellitus tipo 1 (es decir, insulino dependiente) o si tiene una pérdida grave del control de la diabetes ya sea con un pre-coma o cetosis (condición causada por sustancias denominadas 'cuerpos cetónicos' acumulados en la sangre; puede notar que su aliento tiene un olor inusual a frutas)
- si sufre de una infección grave (por ejemplo, una infección de las vías respiratorias o una infección del tracto urinario)
- si está deshidratado (por ejemplo, debido a una diarrea persistente o grave, vómitos recurrentes)
- si está en tratamiento por problemas cardíacos, ha sufrido recientemente de un ataque cardíaco, tiene problemas circulatorios graves o dificultades respiratorias
- si sufre de porfiria (enfermedad rara y poco frecuente causada por una deficiencia enzimática que hace que el cuerpo produzca y excrete demasiada porfirina, componente usado para formar la parte del pigmento de la sangre que transporta oxígeno)
- si usa miconazol (medicamento para tratar ciertas infecciones causadas por levaduras), incluso de forma local
- si toma alcohol en forma excesiva (todos los días o sólo cada cierto tiempo)
- si está dando pecho.

Consulte a su médico si,

- debe realizarse un examen, tales como rayos X o escáner que involucre la inyección de medicamentos de contraste en su torrente sanguíneo que contengan yodo
 - si debe someterse a una cirugía bajo anestesia general, espinal o peridural
- Usted debe suspender Glucovance por un cierto periodo de tiempo antes y después del examen o cirugía. Su médico decidirá si requiere de otro tratamiento durante ese tiempo. Es importante seguir las instrucciones de su médico en forma precisa.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de tomar Glucovance.

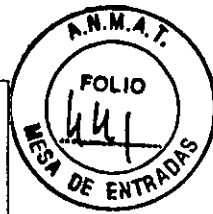
• **Favor considere el siguiente riesgo especial de acidosis láctica.**

Glucovance puede causar una complicación poco frecuente, pero grave, denominada acidosis láctica, especialmente si los riñones no están funcionando adecuadamente. El riesgo de acidosis láctica también aumenta cuando la diabetes no está controlada, existe un ayuno prolongado o ingesta de alcohol. Los síntomas de la acidosis láctica son vómitos, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, sensación de malestar general con cansancio grave y dificultad para respirar. **Si esto le sucede, debe recibir tratamiento inmediato en un hospital, ya que la acidosis láctica puede llevar al coma. Suspenda Glucovance inmediatamente y contacte a su médico o acuda al hospital más cercano lo antes posible.**

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Balay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

1003



ORIGINAL

Laboratorio
ELEA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Otros medicamentos y Glucovance

Mientras está tomando Glucovance, no debe usar ninguno de los siguientes medicamentos:

- miconazol, incluso de uso local (ver sección 2, "No tomar Glucovance")
- agentes de contraste yodados (ver sección 2, "No tomar Glucovance")

Se pueden requerir precauciones especiales si toma Glucovance y cualquiera de los siguientes medicamentos al mismo tiempo:

- inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (usados para tratar una variedad de condiciones cardiovasculares, tales como hipertensión y algunas otras enfermedades)
- diuréticos (usados para eliminar agua del cuerpo aumentando la producción de orina)
- beta-bloqueadores (usados para tratar una variedad de condiciones cardiovasculares, tales como hipertensión y otras enfermedades)
- agonistas beta-2 (usados para tratar asma, tales como ritodrina, salbutamol o terbutalina)
- bosentan (usado para tratar hipertensión pulmonar)
- corticosteroides y tetracosactida (clase de hormonas usadas para tratar una variedad de condiciones, por ejemplo, inflamación grave de la piel o asma)
- ciertos analgésicos (es decir, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como fenilbutazona)
- fluconazol (usado para tratar ciertos tipos de infecciones por levaduras)
- clorpromazina (medicamento neuroléptico que afecta cómo trabaja el cerebro)
- desmopresina (generalmente usada para reducir la producción de orina)
- danazol (usada para tratar la endometriosis, condición en que el recubrimiento tisular del útero se encuentra fuera del útero)
- secuestrantes de ácidos biliares (medicamentos reductores de colesterol usados para reducir la cantidad de colesterol en la sangre)

Precauciones especiales pueden incluir auto-monitoreo de la glucosa sanguínea, pruebas sanguíneas y modificación de la dosis.

Evite medicamentos que contienen alcohol (ver sección 2 "Glucovance con alimentos y bebidas").

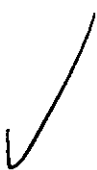
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o está pensando en tomar otros medicamentos.

Glucovance con alimentos y bebidas

Evite beber alcohol cuando tome este medicamento, ya que el alcohol puede aumentar ciertos efectos secundarios, como la acidosis láctica y los niveles bajos de azúcar en la sangre (ver sección 4 "Posibles efectos secundarios"). Esto también aplica para medicamentos que contienen alcohol.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, piensa que podría estar embarazada o está planificando tener un hijo, solicite a su médico asesoría antes de tomar este



Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.NV 15.693

ORIGINAL

Laboratorio
ELEA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

medicamento. Durante el embarazo, la diabetes debe tratarse con insulina. Si descubre que está embarazada mientras está tomando Glucovance, consulte a su médico, de manera que le modifique el tratamiento.

No debe tomar Glucovance si está dando pecho o si está planificando dar pecho a su bebé.

Conducir y usar maquinaria

No conduzca o use maquinaria:

- si su visión es borrosa. Esto puede ocurrir al comienzo del tratamiento, debido a una baja en el nivel de azúcar en la sangre.
- si siente que comienzan a aparecer síntomas de una baja en el azúcar de la sangre.

Información importante sobre algunos de los componentes de Glucovance

Cada comprimido de Glucovance contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que sufre de intolerancia a ciertas azúcares, contacte a su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Glucovance

Dosificación

Siempre tome este medicamento exactamente como su médico le ha indicado. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Sólo los adultos pueden tomar este medicamento.

El médico puede adaptar la dosis de su tratamiento dependiendo del efecto en los exámenes de sangre.

Siga las recomendaciones dietarias que su médico le ha dado. Glucovance no puede reemplazar los beneficios de un estilo de vida saludable.

Siga un esquema de alimentación regular con una ingesta suficiente y balanceada de azúcar. Esto disminuirá el riesgo de bajas en el nivel de azúcar en la sangre.

La dosis inicial usual es equivalente a las dosis individuales de metformina clorhidrato y glibenclamida que recibía antes de tratarse con Glucovance. Si usted es una persona de edad avanzada, la dosis inicial usual es un comprimido de Glucovance de 500 mg/2.5 mg por día.

Dosis diaria máxima

Para Glucovance 500 mg/2.5 mg: 6 comprimidos

Para Glucovance 500 mg/5 mg: 3 comprimidos. En casos excepcionales, su médico puede prescribir 4 comprimidos.

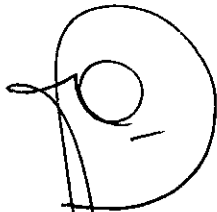
Para Glucovance 1000 mg/5 mg: 3 comprimidos.

Ajuste de la dosificación en pacientes de edad avanzada

Debe tener especial cuidado si usted es de edad avanzada. La dosis de Glucovance se aumentará cuidadosamente dependiendo de sus niveles de azúcar en la sangre y su función renal. Asegúrese de consultar a su médico regularmente.

✓

Lab. Elca S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


Lab. Elca S.A.C.I.F. y A.
Dra. Vilma M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693

1003



ORIGINAL Laboratorio **ELEA**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Administración

Tome los comprimidos junto con una comida. Trague cada comprimido entero con un vaso de agua. No muela ni mastique el comprimido antes de tragarlo.

Tome los comprimidos

- una vez al día, en la mañana (desayuno), si toma 1 comprimido al día
- dos veces al día, en la mañana (desayuno) y tarde (cena), si toma 2 o 4 comprimidos al día
- tres veces al día, en la mañana (desayuno), mediodía (almuerzo) y tarde (cena), si toma 3, 5 o 6 comprimidos al día

Su médico le indicará cómo tomar Glucovance si debe combinarlo con un medicamento para reducir el colesterol (secuestrante de ácidos biliares). Glucovance debe tomarse al menos 4 horas antes del medicamento reductor del colesterol (secuestrante de ácidos biliares).

Si toma más Glucovance de lo que debería

Si ha tomado más comprimidos de Glucovance de los que debería, puede experimentar acidosis láctica o reducción de azúcar en la sangre (para síntomas de acidosis láctica y reducción de azúcar en la sangre, ver sección 2, "Advertencias y precauciones").

CONSULTE a su MÉDICO INMEDIATAMENTE.

Si olvida tomar Glucovance

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada. Tome la dosis siguiente en el horario habitual.

Si deja de tomar Glucovance

Usualmente no se producen efectos secundarios si deja de tomar este medicamento. Sin embargo, dado que su diabetes ya no recibirá tratamiento, pueden ocurrir complicaciones debido a la falta de tratamiento.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos, este puede causar efectos secundarios, aunque no a todos los pacientes les ocurre. Los siguientes efectos secundarios fueron observados en estudios clínicos o en el manejo rutinario de pacientes:

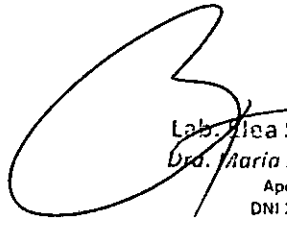
Trastornos de la visión: cuando comienza a tomar este medicamento, se pueden producir alteraciones de la visión, debido a una reducción del nivel de azúcar en la sangre. Sin embargo, esta reacción usualmente desaparece después de un tiempo.

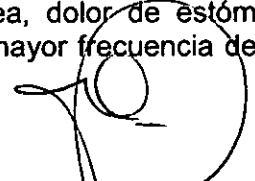
Bajo nivel de azúcar en sangre: Para síntomas de baja en el azúcar de la sangre, ver sección 2, "Advertencias y precauciones".

Efectos secundarios muy comunes (pueden afectar más de 1 de cada 10 personas)

- trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor de estómago y pérdida del apetito. Estos efectos secundarios ocurren con mayor frecuencia después




 Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Maria Berna: da Belay
 Apoderada
 DNI 29378925


 Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Cov. Directora Técnica
 M.N. 15.693

ORIGINAL

1003
bot.orio
ELEA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclámda, Comprimidos Recubiertos

de iniciar la terapia. Ayuda separar las dosis en el día y tomar los comprimidos con las comidas. **Si estos síntomas continúan, DEJE de tomar este medicamento y CONSULTE a su médico.**

Efectos secundarios comunes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- alteración del gusto

Efectos secundarios poco comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- niveles anormales de urea y creatinina en la sangre, los cuales muestran cambios en la forma en que están funcionando los riñones
- una crisis de ciertas formas de porfiria (porfiria hepática o porfiria cutánea; para explicación de porfiria, ver sección 2, "No tomar Glucovance") puede ocurrir en pacientes con cierta deficiencia enzimática.

Efectos secundarios raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)

- reducción en la cantidad de glóbulos blancos, lo cual aumenta la probabilidad de infecciones
- reducción en las plaquetas sanguíneas, lo cual aumenta el riesgo de hemorragia o moretones
- reacciones en la piel, incluyendo prurito, urticaria, eritema

Efectos secundarios muy raros (pueden afectar a 1 de cada 10.000 personas)

- acidosis láctica: complicación muy grave, particularmente si sus riñones no están funcionando adecuadamente, que produce vómitos, dolor de estómago con calambres musculares y sensación general de malestar con fatiga grave y dificultad para respirar, lo cual requiere de un tratamiento específico. **Si esto le sucede, puede necesitar tratamiento inmediato en un hospital, ya que la acidosis láctica puede llevar a un coma. Suspenda Glucovance inmediatamente y contacte a un médico o acuda al hospital más cercano lo antes posible.**
- reducción grave de la cantidad de glóbulos blancos (agranulocitosis), anemia debido a una destrucción extensiva de los glóbulos rojos (anemia hemolítica), falta o cantidad insuficiente de glóbulos blancos nuevos producidos por la médula ósea (aplasia de la médula ósea) y reducción muy grave en la cantidad de células sanguíneas (pancitopenia; esto se traduce en piel pálida, puede causar debilidad o falta de aliento, puede aumentar el riesgo de hemorragia o moretones o aumentar la probabilidad de infecciones)
- anomalías en los exámenes de función hepática o inflamación del hígado (hepatitis; esto puede causar cansancio, pérdida de apetito, pérdida de peso, con o sin color amarillo de la piel o de los ojos). Si esto le sucede, **suspenda Glucovance y consulte a su médico.**
- sensibilidad cutánea excesiva al sol, reacciones alérgicas graves de la piel o vasos sanguíneos
- intolerancia al alcohol (con síntomas como sensación general de malestar, enrojecimiento del rostro, aumento de la frecuencia de latidos cardíacos)
- bajo nivel de sodio, lo que causa cansancio y confusión, espasmos musculares, síncope o coma.
- bajos niveles de vitamina B12 en la sangre.

✓

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.893

ORIGINAL

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Reporte de efectos secundarios

Si usted sufre alguno de estos efectos secundarios, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario no incluido en el presente prospecto.

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> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

5. Cómo almacenar Glucovance

Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de expiración, la cual aparece indicada en la caja. La fecha de expiración se refiere al último día de ese mes.

No deseche los medicamentos por el desagüe o con la basura domiciliaria. Consulte a su farmacéutico cómo eliminar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudan a proteger el medioambiente.

6. Contenido del envase y otra información**Qué contiene Glucovance:**

- Los principios activos son metformina clorhidrato y glibenclamida.
- Un comprimido recubierto de Glucovance 250 mg/1.25mg contiene 250 mg de metformina clorhidrato correspondientes a 195 mg de metformina base y 1.25 mg de glibenclamida.
- Un comprimido recubierto de Glucovance 500 mg/2.5 mg contiene 500 mg de metformina clorhidrato correspondientes a 390 mg de metformina base y 2.5 mg de glibenclamida.
- Un comprimido recubierto de Glucovance 500 mg/5 mg contiene 500 mg de metformina clorhidrato correspondientes a 390 mg de metformina base y 5 mg de glibenclamida.
- Un comprimido recubierto de Glucovance 1000 mg/5 mg contiene 1000 mg de metformina clorhidrato correspondientes a 780 mg de metformina base y 5 mg de glibenclamida.
- Los otros componentes son: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona K 30, estearato de magnesio, Opadry y Opadry II.

Aspecto de Glucovance y contenido del envase

Los comprimidos de Glucovance 250 mg/1.25mg son de color amarillo claro, con forma de cápsula, biconvexos y recubiertos con "250" grabado en una cara y "1.25" grabado en la otra cara.

Los comprimidos de Glucovance 500 mg/2.5 mg son de color naranja, biconvexos, y recubiertos con "2.5" grabado en una cara.

Los comprimidos de Glucovance 500 mg/5 mg son de color amarillo, biconvexos, y recubiertos con "5" grabado en una cara.

Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
 Dra. María Bernarda Belay
 Apoderada
 DNI 29378925

Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
 Dra. Jimena M. Durán
 Farmacéutica
 Co. Directora Técnica
 M.N. 15.693

ORIGINAL **ELEA** Laboratorio



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.
GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glibenclamida, Comprimidos Recubiertos

Los comprimidos de Glucovance 1000 mg/5 mg son de color blanco, biconvexos, y recubiertos con "5" grabado en un cara.

Envases conteniendo 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100 y 120 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de Uso Hospitalario Exclusivo.

Conservar en lugar seco a temperatura no superior a 30°C

Mantener fuera del alcance de los niños.

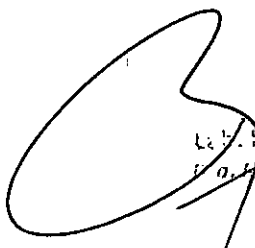
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 49.851
Elaborado en: Merck Santé s.a.s., Centro de Producción Semoy, 2 Rue du Pressoir Vert 45400, Semoy, Francia.

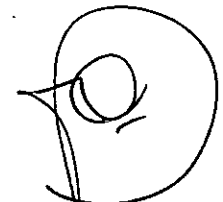
Importado y distribuido por: Laboratorio Elea SACIFyA
Director Técnico: Fernando Toneguzzo, Farmacéutico

Glucovance® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., Francia, utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea S.A.C.I.F. y A.

Fecha de última revisión: ____ / ____.




Lab. Elea S.A.C.I.F. y A.
Dra. María Bernarda Belay
Apoderada
DNI 29378925


Lab. ELEA S.A.C.I.F. y A.
Dra. Jimena M. Durán
Farmacéutica
Co - Directora Técnica
M.N. 15.693