



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-10052200- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-10052200- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ELEA PHOENIX S.A. solicita la aprobación de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg – GLIBENCLAMIDA 2,50 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg – GLIBENCLAMIDA 5,00 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / 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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS ELEA PHOENIX S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg – GLIBENCLAMIDA 2,50 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg – GLIBENCLAMIDA 5,00 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-34379991-APN-DERM#ANMAT y la nueva información para el paciente obrante en el documento IF-2021-34379943-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.851 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto y la información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2021-10052200- -APN-DGA#ANMAT

mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.05.11 14:56:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.05.11 14:56:20 -03:00

GLUCOVANCE® 500 mg/ 2,50 mg
GLUCOVANCE® 500 mg/ 5,00 mg
GLUCOVANCE® 1000 mg/ 5,00 mg

METFORMINA CLORHIDRATO / GLIBENCLAMIDA

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Francesa

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

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
Esterato 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
Esterato de magnesio.....7,00 mg
Opadry.....12,00 mg

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
Esterato de magnesio.....9,00 mg
Opadry II.....16,64 mg

Cristina Molerio Múzanda
Cof. Directora Técnica
M.º 21820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
C/da Verónica G. Torres
DNI Nº 22.537.462
ARCADERA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihiper glucemiante oral.

Grupo farmacoterapéutico: Biguanidas y sulfonamidas en combinación.

Código ATC: A10BD02

INDICACIONES

- **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 glucogenolisis
2. en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, aumentando la absorción y utilización periférica de la glucosa
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.

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

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

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.

Gintha Moleira Miranda
Directora Técnica
M.P. 21.520
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dña. Verónica G. Torres
DNI Nº 21.537.482
ARGENTINA

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

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 µg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ($C_{máx}$) no excedieron los 4 µg/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 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.

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:

Glucovance® 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 **Glucovance® 500 mg / 2,5 mg** o de **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 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 segunda línea:

Se recomienda incrementar la dosis adicionando no más de 1 comprimido de

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

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
- 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.

Cynthia Viveria Miranda
Directora Técnica
M.P. 21.570
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Wivrona G. Torres
DNI N° 21.537.482
APODERADA

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

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 de 65 años o mayores: las dosis de inicio y tratamiento de glibenclamida deben ser cuidadosamente ajustadas para reducir el riesgo de hipoglicemia. El tratamiento debería ser iniciado con la dosis mínima disponible y ser aumentada gradualmente si es necesario (ver sección Advertencias y Precauciones).

Pacientes pediátricos

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

Insuficiencia renal

Se debe evaluar el GFR (tasa de filtración glomerular) antes de iniciar el tratamiento con productos que contengan metformina y al menos anualmente a partir de entonces. En pacientes con un mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, por ejemplo, cada 3-6 meses.

La dosis máxima diaria de metformina debe dividirse preferentemente en 2-3 dosis diarias. Se deben revisar los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver 4.4) antes de considerar el inicio de la metformina en pacientes con GFR < 60 mL/min.

Si no se dispone de una concentración adecuada de Glucovance®, se deben utilizar mono-componentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija.

GFR mL/min	Metformina	Glibenclamida
60-89	La dosis máxima diaria es de 3000 mg. Se puede considerar la reducción de la dosis en relación con la disminución de la función renal	No es necesario reducir la dosis.
45-59	La dosis máxima diaria es de 2000 mg. La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es de 10,5 mg.
30-44	La dosis máxima diaria es de 1000 mg. La dosis inicial es como máximo la mitad de la dosis máxima.	La dosis máxima diaria es de 10,5 mg. El inicio del tratamiento no está recomendado debido al riesgo de hipoglucemia.
< 30	La metformina/glibenclamida están contraindicadas	

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)
- Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis), pre-coma diabético
- Falla o disfunción renal grave (clearance de creatinina o GFR < 30 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 que pueda causar hipoxia tisular (especialmente enfermedad aguda, o empeoramiento de una enfermedad crónica), como por ejemplo falla respiratoria, insuficiencia cardíaca descompensada, 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)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero seria (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento). Los factores de riesgo incluyen diabetes poco controlada, cetosis, ayuno prolongado, ingesta excesiva de alcohol, infección grave, insuficiencia hepática y cualquier condición relacionada con hipoxia (como falla cardíaca descompensada, infarto agudo de miocardio) o el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica (como los Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa).

Acidosis láctica puede ocurrir debido a acumulación de Metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o empeoramiento agudo de la función renal.

Se debe tener especial cuidado a las situaciones donde la función renal se pueda dañar de forma aguda (ver también sección Contraindicaciones), por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea severa o prolongada o vómitos) o cuando se comienza el uso de drogas que puedan dañar agudamente la función renal (tales como antihipertensivos, diuréticos o NSAIDs).


Cintia Mariana Miranda
Directora Técnica
M: 21820

Laboratorio Elea Phoenix S.A



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Verónica G. Torres
DNI Nº 21.537.482
ARGENTINA

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

En las condiciones agudas listadas, metformina debe ser inmediata y temporalmente discontinuada.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser señales de acidosis láctica: por ejemplo calambres musculares, desórdenes digestivos, dolor abdominal y astenia grave

Diagnóstico:

La acidosis está caracterizada por disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los valores de laboratorio diagnósticos son pH sanguíneo disminuido (debajo de 7.35), niveles plasmáticos de lactato por encima de 5 mmol/L y aumento en la brecha aniónica y en la relación lactato/piruvato. En caso de acidosis láctica el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente (ver sección Sobre-dosificación).

Los médicos deben alertar a los pacientes en los riesgos y los síntomas de la acidosis láctica.

Los pacientes deben ser instruidos a buscar atención médica y dejar de tomar metformina.

Glucoavance® debe ser inmediatamente discontinuado, al menos temporalmente hasta que la situación sea aclarada.

La reintroducción de Glucoavance® debe ser discutida tomando en cuenta la relación riesgo/beneficio de manera individual así como también la función renal.

Hipoglucemia

Debido a que Glucoavance® 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 prescrito 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:

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.


Cintia Valeria Miranda
Jefa Directora Técnica
M.D. 21520
Laboratorio Elea Phoenix S.A



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 21.537.482
APODERADA

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

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®.

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.

Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, Glucovance® puede usarse con monitorización regular de la función cardíaca y renal.

Para pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, se contraindica Glucovance®.

Función renal

El GFR debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y, posteriormente, regularmente, ver sección Posología y Método de Administración. La metformina está contraindicada en pacientes con GFR <30 ml / min y debe suspenderse temporalmente en presencia de afecciones que alteren la función renal, ver sección Contraindicaciones.

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.

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

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*

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, glibipizida, 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*

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.

Relacionadas con metformina

- *Diuréticos*

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

- *Transportadores catiónicos orgánicos (OCT):*

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Sustratos/inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de la metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y eficacia.
- Sustratos/inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib) pueden disminuir la eliminación renal de metformina y por consiguiente causar un aumento de la concentración de metformina en plasma.

Por lo tanto, se recomienda precaución cuando esos medicamentos son co-administrados con metformina y puede ser considerado un ajuste de dosis particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

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 cardioselectivos 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.

- *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.

- *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 hipoglicémico. 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 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

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

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: $\geq 1/100$, $<1/10$; poco común: $\geq 1/1000$, $<1/100$; raro: $\geq 1/10000$, $<1/1000$; 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

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


Cintia Valeria Miranda
Directora Técnica
M.D. 21870
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX S
Dra. Verónica G. Torres
DNI Nº 21.337.482
ARCADERADA

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.

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.

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

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 Phoenix 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
Director Técnico: Alfredo J. Boccardo, Farmacéutico
Elaborado en: Merck Santé s.a.s Semoy, Francia.
Importado y distribuido por: Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Gral. Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Buenos Aires.

Glucoavance® es una marca registrada de Merck Santé s.a.s., Francia, utilizada bajo licencia por Laboratorio Elea Phoenix S.A.

Aprobado por Disp. N°

Última revisión:


Cintia Mariana Miranda
Dir. Directora Técnica
M.B. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.


LABORATORIO ELEA PHOENIX S
Dra. Verónica G. Torres
DNI N° 21.537.482
ARCADERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto prod. GLUCOVANCE - METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA EX-2021-10052200- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.20 22:44:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.20 22:44:25 -03:00

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

GLUCOVANCE® 500 mg/2.5 mg, comprimidos recubiertos
GLUCOVANCE® 500 mg/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.

Cintia Valeria Miranda
Directora Técnica
M: 21 820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Verónica G. Torres
CNI Nº 25.137.462
APCIDERADA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.**GLUCOVANCE®**, Metformina Clorhidrato - Glivenclamida, 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 graves de la función de riñones
- si tiene problemas de la función del hígado
- si sufre de diabetes mellitus tipo 1 (es decir, insulino dependiente) o si tiene diabetes poco controlada con hiperglicemia (alto nivel de glucosa), náusea, vómitos, diarrea, rápida pérdida de peso o acidosis metabólica. La acidosis metabólica es una condición en la cual se acumulan metabolitos en la sangre y que puede llevar a acidificación de la sangre. Los síntomas incluyen dolor abdominal, respiración profunda y rápida, sueño o olor inusual a frutas en la respiración
- 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 agudos de insuficiencia cardíaca, o ha sufrido recientemente de un ataque cardíaco, tiene problemas graves con su circulación (como shock) o tiene dificultades respiratorias. Esto puede conducir a una falta de suministro de oxígeno al tejido, lo que puede ponerlo en riesgo de acidosis láctica (consulte “Advertencias y precauciones”).
- 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 período 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®.

Cintia Valeria Miranda
Dra. Directora Técnica
C.O. 21.570
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A.
Dra. Wierika G. Torres
C.O. Nº 21.537.402
ARCADEADA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.**GLUCOVANCE®**, Metformina Clorhidrato - Glivenclamida, Comprimidos Recubiertos**Riesgo de acidosis láctica.**

Glucovance® puede causar una complicación metabólica 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 está pobremente controlada, en infecciones serias, cetosis, cuando existe un ayuno prolongado o ingesta excesiva de alcohol, deshidratación, problemas en el hígado y cualquier afección médica en la que una parte del cuerpo haya reducido el suministro de oxígeno (como una enfermedad cardíaca aguda grave).

Los síntomas de la acidosis láctica son vómitos, infección severa, dolor de estómago (dolor abdominal) con calambres musculares, sensación de malestar general con cansancio grave, y dificultad para respirar y temperatura corporal y latidos cardíacos reducidos. **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.**

Deje de tomar Glucovance® por un corto tiempo si tiene una afección que puede estar asociada con la deshidratación (pérdida significativa de líquidos corporales) como vómitos intensos, diarrea, fiebre, exposición al calor o si bebe menos líquido de lo normal. Hable con su médico para obtener más instrucciones.

La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital.

Si necesita someterse a una cirugía mayor, debe dejar de tomar Glucovance durante y algún tiempo después del procedimiento. Su médico decidirá cuándo debe interrumpir y cuándo reiniciar su tratamiento con Glucovance.

Riesgo de Hipoglucemia

- si experimenta síntomas de baja de azúcar en la sangre (hipoglicemia). Los signos de advertencia pueden ocurrir súbitamente y pueden incluir sudoración fría, piel fría y pálida, desvanecimiento, dolor de cabeza, aumento de la frecuencia cardíaca, malestar, sensación de hambre, cambios temporales en la visión, somnolencia, cansancio y debilidad inusual, nerviosismo o temblores, sensación de ansiedad, sensación de confusión, dificultad para concentrarse.
- Pacientes con edad de 65 años o más ancianos son particularmente sensibles a la acción hipoglucémica de las sulfonilureas y por esto tienen riesgo mayor de sufrir hipoglucemia. En pacientes de edad avanzada, los niveles bajos de azúcar pueden ser de cierto modo difícil de reconocer. La dosis inicial y de mantenimiento de Glibenclámda, debe ser establecida cuidadosamente por su doctor para evitar reacciones hipoglucémicas.

Si nota algunos de estos signos:

- en primer lugar, ingiera comprimidos de glucosa o un alimento con alto contenido de azúcar (miel, dulce, galleta, jugo de frutas),

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

- **DEJE de tomar el medicamento INMEDIATAMENTE y CONSULTE a su MÉDICO lo antes posible**, ya que puede ser necesario hospitalizarlo para retornar la glucosa sanguínea nuevamente bajo control, luego repose.

Recomendación general: Informe a su familia, amigos y colegas que lo acuesten de costado y consigan ayuda médica inmediatamente, en caso de perder la conciencia. No deben darle nada de comer o beber cuando esté inconsciente. Usted podría ahogarse.

Podría producirse una baja en el nivel de glucosa en la sangre si:

- come muy poco o se salta una comida
- su dieta contiene niveles insuficientes o no balanceados de azúcar
- toma alcohol
- se ejercita más de lo usual
- tiene problemas hepáticos, renales o con ciertas hormonas
- la dosis de su medicamento es muy alta
- es una persona de edad avanzada
- está tomando ciertos medicamentos y Glucovance® al mismo tiempo (ver sección 2, “Otros medicamentos y Glucovance®”).

Discuta con su médico si Glucovance® es el tratamiento apropiado para su diabetes si experimenta frecuentemente síntomas graves de azúcar baja en la sangre o si cree que son difíciles de reconocer.

- si sufre de cualquier enfermedad infecciosa, tal como gripe, infección de las vías respiratorias o infección del tracto urinario.
- si sufre de una condición hereditaria que hace que sus glóbulos rojos en la sangre no produzcan suficiente enzima G6PD (deficiencia de G6PD), Glucovance® puede producir que sus glóbulos rojos se destruyan muy rápidamente (anemia hemolítica). Informe a su médico si sufre de esta condición, ya que Glucovance® puede no ser apropiado para usted
- Continúe con las recomendaciones dietéticas que su médico ha indicado y haga ejercicio regularmente, mientras esté tomando este medicamento
- Consulte a su médico regularmente para analizar los niveles de azúcar en la sangre y su función renal

Consulte a su médico si le ocurre cualquiera de estas situaciones o si se siente inseguro sobre el uso de este medicamento.

Durante el tratamiento con Glucovance®, su médico verificará su función renal al menos una vez al año o con mayor frecuencia si es anciano y / o si su función renal empeora.

Otros medicamentos y Glucovance®

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

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

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

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o está pensando en tomar cualquier otro medicamento. Puede necesitar pruebas de glucosa en sangre y función renal más frecuentes, o es posible que su médico deba ajustar la dosis de 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)
- medicamentos que puedan cambiar la cantidad de Glucophage en tu sangre, especialmente si tienes insuficiencia renal moderada (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, vandetanib, rifampicina, verapamilo).

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”).

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

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

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 planeando tener un hijo, solicite a su médico asesoría antes de tomar este 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 planeando 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.

Enfoe Valeria Miranda
Directora Técnica
Tel: 21520
Laboratorio Elea Phoenix S.A



LABORATORIO ELEA PHOENIX S.A
Dr. Valeria G. Torres
C.R.I. N° 21.537.482
ARGENTINA

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

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.

Ajuste de dosis en pacientes con función renal reducida

Si tiene una función renal reducida, su médico puede recetarle una dosis más baja.

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.

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

Glucovance puede producir un efecto adverso muy raro (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes), pero muy grave llamado acidosis láctica (consulte la sección "Advertencias y precauciones"). Si esto sucede, debe dejar de tomar Glucovance y póngase en contacto con un médico o con el hospital más cercano de inmediato, ya que la acidosis láctica puede provocar el coma.

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 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.

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

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.

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 Phoenix: 0800-333-3532.

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

Este medicamento es Libre de Gluten.

Aspecto de Glucovance® y contenido del envase

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 un cara.

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

Presentaciones

Glucovance® 500mg/ 2.5mg: Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Glucovance® 500mg/ 5mg: Envase conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Cintia Valeria Miranda
Directora Técnica
M.S. 21.820
Laboratorio Elea Phoenix S.A.



LABORATORIO EL EAPHOENIX S.
Dra. Verónica G. Torres
DNI Nº 22.137.462
ARCADERADA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

GLUCOVANCE®, Metformina Clorhidrato - Glivenclamida, Comprimidos Recubiertos

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

Director Técnico: Alfredo J Boccardo, Farmacéutico.

Elaborado en: Merck Santé s.a.s Semoy, Francia.

Importado y distribuido por: Laboratorio Elea Phoenix S.A., Avda Gral. Lemos N°2809, Los Polvorines, Pcia de Buenos Aires.

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

Fecha de última revisión:

Cintia Valeria Miranda
Directora Técnica
M.D. 21.870
Laboratorio Elea Phoenix S.A.

LABORATORIO ELEA PHOENIX S.
- Dra. Wlonda G. Torres
DNI N° 22.537.482
ARQUERADA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Información para el paciente prod. GLUCOVANCE - METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA EX-2021-10052200- -APN-DGA#ANMAT.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.04.20 22:44:07 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.04.20 22:44:07 -03:00