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

DISPOSICIÓN Nº 7003

BUENOS AIRES, 12 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002760-11-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica(ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93 ).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

DISPOSICIÓN Nº 7003

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 7003

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GLUCANTIME PLUS y nombre/s genérico/s METFORMINA CLORHIDRATO + GLIPIZIDE, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por IVAX ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-002760-11-2

DISPOSICIÓN Nº: 7003

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7003

Nombre comercial: GLUCANTIME PLUS

Nombre/s genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO + GLIPIZIDE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TAURO S.A., J. A. GARCIA 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: GLUCANTIME PLUS.

Clasificación ATC: A10BD02.

Indicación/es autorizada/s: COADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 2.5 mg de GLIPIZIDA, 250.0 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIPIZIDA 2.5 mg, METFORMINA CLORHIDRATO 250.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.000 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 45.500 mg, POVIDONA K 90 9.000 mg, POVIDONA K 30 15.000 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO OCASO 0.032 mg, ALMIDON DE MAIZ 20.000 mg, OPADRY II 85 F 28751 10.468 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Nombre Comercial: GLUCANTIME PLUS.

Clasificación ATC: A10BD02

Indicación/es autorizada/s: COADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 2.5 mg de GLIPIZIDA, 500.0 mg de METFORMINA

CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIPIZIDA 2.5 mg, METFORMINA CLORHIDRATO 500.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.000 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 91.000 mg, POVIDONA K 90 18.000 mg, POVIDONA K 30 30.000 mg, ALMIDON DE MAIZ 40.000 mg, OPADRY II 85 F 28751 21.000 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: GLUCANTIME PLUS

Clasificación ATC: A10BD02.

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

Indicación/es autorizada/s: COADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 5.0 mg de GLIPIZIDA, 500.0 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIPIZIDA 5.0 mg, METFORMINA CLORHIDRATO 500.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.000 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 91.000 mg, POVIDONA K 90 18.000 mg, POVIDONA K 30 30.000 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO OCASO 0.064 mg, ALMIDON DE MAIZ 40.000 mg, OPADRY II 85 F 28751 20.936 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **7003**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 7003

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

IVAX

A.N.M.A.T. FOLIO 349 MESA DE ENTRADA

**PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA**

Industria Argentina

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos (*)

7003

**GLUCANTIME Plus**
**METFORMINA CLORHIDRATO 250 mg**
**GLIPIZIDE 2,5 mg**
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Metformina Clorhidrato | 250,000 mg |
| Glipizide | 2,500 mg |
| Povidona K30 | 15,000 mg |
| Povidona K90 | 9,000 mg |
| Croscarmellosa sódica | 5,000 mg |
| Almidón de Maíz | 20,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 45,500 mg |
| Estearato de Magnesio | 3,000 mg |
| Opadry II 85F28751 | 10,468 mg |
| Laca alumínica amarillo ocaso al 40 % | 0,032 mg |

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°: Serie N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.-

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

M.N.M.A.T. FOLIO 350 MESA DE ENTRADAS

## PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos (*)

7003

**GLUCANTIME Plus**
**METFORMINA CLORHIDRATO 250 mg**
**GLIPIZIDE 2,5 mg**
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Metformina Clorhidrato | 250,000 mg |
| Glipizide | 2,500 mg |
| Povidona K30 | 15,000 mg |
| Povidona K90 | 9,000 mg |
| Croscarmellosa sódica | 5,000 mg |
| Almidón de Maíz | 20,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 45,500 mg |
| Estearato de Magnesio | 3,000 mg |
| Opadry II 85F28751 | 10,468 mg |
| Laca alumínica amarillo ocaso al 40 % | 0,032 mg |

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°: Serie N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.-

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

M.S.A.T. FOLIO 351 MESA DE ENTRADAS

Industria Argentina

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos (*)

**GLUCANTIME Plus**
**METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**
**GLIPIZIDE 2,5 mg**
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

7003

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Metformina Clorhidrato | 500,000 mg |
| Glipizide | 2,500 mg |
| Povidona K30 | 30,000 mg |
| Povidona K90 | 18,000 mg |
| Croscarmeliosa sódica | 10,000 mg |
| Almidón de Maíz | 40,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 91,000 mg |
| Estearato de Magnesio | 6,000 mg |
| Opadry II 85F28751 | 21,000 mg |

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°: Serie N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

---

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.-

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

Industria Argentina

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos

A.N.M.A.T. FOLIO 352 MESA DE ENTRADAS

**GLUCANTIME Plus**
**METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**
**GLIPIZIDE 2,5 mg**
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

7003

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Metformina Clorhidrato | 500,000 mg |
| Glipizide | 2,500 mg |
| Povidona K30 | 30,000 mg |
| Povidona K90 | 18,000 mg |
| Croscarmellosa sódica | 10,000 mg |
| Almidón de Maíz | 40,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 91,000 mg |
| Estearato de Magnesio | 6,000 mg |
| Opadry II 85F28751 | 21,000 mg |

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°: Serie N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 16 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

---

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

---

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.-

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

A.N.M.A.T. FOLIO 353 MESA DE ENTRADAS

Industria Argentina

Contenido: 30 Comprimidos Recubiertos (*)

7003

**GLUCANTIME Plus**
**METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**
**GLIPIZIDE 5 mg**
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Metformina Clorhidrato | 500,000 mg |
| Glipizide | 5,000 mg |
| Povidona K30 | 30,000 mg |
| Povidona K90 | 18,000 mg |
| Croscarmellosa sódica | 10,000 mg |
| Almidón de Maíz | 40,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 91,000 mg |
| Estearato de Magnesio | 6,000 mg |
| Opadry II 85F28751 | 20,936 mg |
| Laca alumínica amarillo ocaso al 40 % | 0,064 mg |

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°: Serie N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 60 comprimidos recubiertos.-

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

A.N.M.A.T. FOLIO 354 MESA DE ENTRADAS

Industria Argentina

Contenido: 500 Comprimidos Recubiertos (*)

**GLUCANTIME Plus**
**METFORMINA CLORHIDRATO 500 mg**
**GLIPIZIDE 5 mg**
Comprimidos Recubiertos
VENTA BAJO RECETA

7003

FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

| | |
|---|---|
| Metformina Clorhidrato | 500,000 mg |
| Glipizide | 5,000 mg |
| Povidona K30 | 30,000 mg |
| Povidona K90 | 18,000 mg |
| Croscarmellosa sódica | 10,000 mg |
| Almidón de Maíz | 40,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 91,000 mg |
| Estearato de Magnesio | 6,000 mg |
| Opadry II 85F28751 | 20,936 mg |
| Laca alumínica amarillo ocaso al 40 % | 0,064 mg |

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°: Serie N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos.-

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

A.N.M.A.T. FOLIO 355 MESA DE ENTRADAS

7003

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**GLUCANTIME Plus**
**METFORMINA CLORHIDRATO + GLIPIZIDE**
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina VENTA BAJO RECETA

**FORMULA**
Cada comprimido recubierto contiene:

| | GLUCANTIME Plus (250 mg/2,5 mg) | GLUCANTIME Plus (500 mg/2,5 mg) | GLUCANTIME Plus (500 mg/5,0 mg) |
|---|---|---|---|
| Metformina Clorhidrato | 250,000 mg | 500,000 mg | 500,000 mg |
| Glipizide | 2,500 mg | 2,500 mg | 5,000 mg |
| Povidona K30 | 15,000 mg | 30,000 mg | 30,000 mg |
| Povidona K90 | 9,000 mg | 18,000 mg | 18,000 mg |
| Celulosa microcristalina | 45,500 mg | 91,000 mg | 91,000 mg |
| Croscarmellosa sódica | 5,000 mg | 10,000 mg | 10,000 mg |
| Almidón de Maíz | 20,000 mg | 40,000 mg | 40,000 mg |
| Estearato de magnesio | 3,000 mg | 6,000 mg | 6,000 mg |
| Opadry II 85F28751 | 10,468 mg | 21,000 mg | 20,936 mg |
| Laca alumínica amarillo ocaso al 40 % | 0,032 mg | — | 0,064 mg |

**ACCION TERAPEUTICA**
Metformina es un antihiperglucemiante oral. Glipizide es un hipoglucemiante oral.

**INDICACIONES**
Coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**

**ACCION FARMACOLOGICA**
**Mecanismo de Acción**
Glipizide y Metformina clorhidrato son dos agentes antihiperglucémicos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2.
Glipizide parece disminuir la glucemia rápidamente por estimulación de la liberación de insulina del páncreas, un efecto dependiente del funcionamiento de las células beta de los islotes pancreáticos. Los efectos extrapancreáticos parecen tener un papel en el mecanismo de acción de los fármacos hipoglucemiantes orales a base de sulfonilurea. No se ha establecido claramente el mecanismo por el cual Glipizide disminuye la glucemia durante la administración a largo plazo. En humanos, la estimulación de la secreción de insulina por Glipizide en respuesta a la ingesta de alimentos es indudablemente de mayor importancia. Los niveles de insulina en ayunas no se elevan incluso con la administración a largo plazo de Glipizide, pero la respuesta insulínica postprandial continúa aumentando después de por lo menos 6 meses de tratamiento.
Metformina clorhidrato es un agente antihiperglucémico que mejora la tolerancia de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo la glucosa plasmática

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 356 MESA DE ENTRADAS

tanto basal como postprandial. Metformina clorhidrato disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y utilización periférica de la glucosa.

7003

**Farmacocinética**

*Absorción y Biodisponibilidad*

Luego de la administración de un solo comprimido recubierto conteniendo la combinación Glipizide 5 mg / Metformina 500 mg en pacientes sanos con una solución de glucosa al 20% o una solución de glucosa al 20% con alimentos, hubo un pequeño efecto de los alimentos sobre la concentración plasmática máxima ($C_{max}$) y ningún efecto de los alimentos sobre el área bajo la curva (AUC) del componente Glipizide. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{max}$) para el componente Glipizide se retrasó 1 hora con las comidas en comparación con la administración de esa misma dosis en ayunas con una solución de glucosa al 20%. La $C_{max}$ para el componente Metformina se redujo en aproximadamente el 14% con los alimentos mientras que el AUC no fue afectado. El $T_{max}$ para el componente Metformina se retrasó 1 hora después de los alimentos.

**Glipizide**

La absorción gastrointestinal de Glipizide es uniforme, rápida y esencialmente completa. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren de 1 a 3 horas después de una dosis oral única. Glipizide no se acumula en el plasma con la administración oral repetida. La absorción y disposición totales de una dosis oral no fueron afectadas con los alimentos en voluntarios sanos, pero la absorción se retrasó en aproximadamente 40 minutos.

**Metformina Clorhidrato**

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de Metformina Clorhidrato administrado en ayunas es aproximadamente del 50% a 60%. Los estudios con dosis orales únicas de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 y 1500 mg y de 850 mg a 2550 mg indican que existe una falta de proporcionalidad de la dosis a medida que se aumenta la misma, lo cual se debe a una absorción disminuida y no a una alteración en la eliminación. La prasencia de alimentos disminuye y ratrasa ligeramente la absorción de Metformina, como lo muestra la disminución de aproximadamente 40% en la concentración máxima, una disminución del 25% del AUC en el plasma y una prolongación de 35 minutos del tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima después de la administración de un solo comprimido de 850 mg de Metformina con alimentos, en comparación con la misma dosis del comprimido administrado en ayunas. Se desconoce la relevancia clínica de estas disminuciones.

*Distribución*

**Glipizide**

La unión a proteínas se estudió en suero de voluntarios quienes recibieron Glipizide en forma oral o intravenosa y se encontró que es del 98% al 99% una hora después de la administración del fármaco por cualquiera de las dos vías de administración. El volumen de distribución aparente de Glipizide después de la administración intravenosa fue de 11 litros, lo cual es indicativo de su localización dentro del compartimento del fluido extracelular. No se detectó Glipizide ni metabolitos a través de una autoradiografía en el cerebro o médula espinal de ratones machos o hembras, ni en los fetos de hembras preñadas. Sin embargo, en otro estudio se detectaron pequeñas cantidades de radioactividad en fetos de ratas a las que se les administró el fármaco marcado.

**Metformina Clorhidrato**

El volumen de distribución aparente (V/F) de Metformina después de dosis orales únicas de 850 mg promedió 654 ± 358 litros. Metformina se fija en grado insignificante a las proteínas plasmáticas. Metformina se distribuye en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A las dosis clínicas y los esquemas de

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 357 MESA DE ENTRADAS

dosificación habituales de Metformina, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de este fármaco se alcanzan en 24 a 48 horas y generalmente son <1 µg/ml. Durante los estudios clínicos controlados, las máximas concentraciones plasmáticas de Metformina no fueron superiores a 5 µg/ml, ni siquiera cuando el fármaco se administró en dosis máximas.

*Metabolismo y Eliminación*

**Glipizide**

El metabolismo de Glipizide es extenso y ocurre principalmente en el hígado. Los metabolitos primarios son productos inactivos de hidroxilación y conjugados polares y se excretan principalmente en la orina. Menos del 10% de Glipizide es excretada sin cambios en la orina. La vida media de eliminación varía de 2 a 4 horas en pacientes que recibieron el fármaco por vía intravenosa u oral. Los patrones de metabolismo y excreción son similares con las dos vías de administración, lo cual indica que el metabolismo de primer paso no es significativo.

**Metformina Clorhidrato**

Los estudios con dosis intravenosas únicas en pacientes normales demuestran que Metformina se excreta intacta en la orina y que no experimenta metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en los humanos) ni excreción biliar. La depuración renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que la depuración de creatinina, lo cual indica que la principal vía de eliminación de Metformina es la secreción tubular. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido es eliminado por vía renal en las primeras 24 horas, con una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 6,2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo cual sugiere que la masa eritrocítica podría ser un compartimento de distribución.

***Poblaciones Especiales***

***Pacientes con Diabetes Tipo 2***

Ante la presencia de una función renal normal, no hay diferencias entre la farmacocinética de Metformina en dosis únicas o múltiples entre los pacientes con diabetes tipo 2 y las personas normales, ni existe acumulación de Metformina en ninguno de los grupos con las dosis clínicas habituales.

***Insuficiencia Hepática***

El metabolismo y la excreción de Glipizide pueden estar lentificados en pacientes con disfunción hepática (ver PRECAUCIONES). No se han realizado estudios farmacocinéticos con Metformina en pacientes con insuficiencia hepática.

***Insuficiencia Renal***

El metabolismo y la excreción de Glipizide pueden estar disminuidos en pacientes con disfunción renal (ver PRECAUCIONES).

En los pacientes con función renal alterada (basado en la depuración de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de Metformina se prolonga y la depuración renal disminuye en proporción a la disminución de la depuración de creatinina (ver ADVERTENCIAS).

***Gerontes***

No existe información sobre la farmacocinética de Glipizide en pacientes ancianos.

La información limitada obtenida de los estudios farmacocinéticos controlados de Metformina en personas sanas de edad avanzada sugiere que la depuración plasmática total se reduce, la vida media se prolonga y la $C_{max}$ aumenta en comparación con los parámetros observados en personas sanas jóvenes. De acuerdo con estos datos, parece ser que el cambio de la farmacocinética de Metformina con el envejecimiento es explicado principalmente por el cambio de la función renal. El tratamiento con Metformina no debería iniciarse en los pacientes ≥80 años de edad a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está disminuida.

***Pacientes Pediátricos***

No hay datos disponibles sobre Glipizide provenientes de estudios farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 358 MESA DE ENTRADAS



Después de la administración oral de un solo comprimido de 500 mg de Metformina con los alimentos, $C_{max}$ y AUC de Metformina difirieron en menos de 5% entre los pacientes pediátricos con diabetes tipo 2 (12 a 16 años de edad) y los adultos sanos pareados por peso y sexo (20 a 45 años de edad) y todos con función ranal normal.

***Género***

No hay información sobre el efecto del género sobre la farmacocinética de Glipizide. Los parámetros farmacocinéticos de Metformina no difirieron significativamente entre los pacientes sanos y los pacientes con diabetes tipo 2 cuando se analizaron de acuerdo al sexo (hombres=19, mujeres=16). De manera similar, en estudios clínicos controlados con pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperglucémico de Metformina fue comparable en hombres y mujeres.

***Raza***

No se dispone de información sobre diferencias étnicas en la farmacocinética de Glipizide.

No se han realizado estudios de los parámetros farmacocinéticos de Metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de Metformina realizados en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperglucémico fue comparable en blancos (n=249), negros (n=51) e hispánicos (n=24).

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

***Consideraciones Generales***

La dosis debe ser individualizada en base a la efectividad y tolerancia y no exceder la dosis diaria máxima racomendada de 40 mg de Glipizide/2000 mg de Metformina. Debe administrarse con las comidas e iniciarse con dosis bajas, con un aumento gradual de la dosis, como se describe más adelante, con el fin de evitar la hipoglucemia (principalmente debido a Glipizide), para reducir los efectos colaterales gastrointestinales (principalmente debido a Metformina) y para permitir la determinación de una dosis mínima efectiva que logra un control glucémico adecuado en el paciente.

Con el tratamiento inicial y durante la titulación de la dosis, se debe utilizar un monitorao de glucemia apropiado para determinar la respuesta terapéutica e identificar la dosis mínima efectiva para el paciente. De ahí en adelante, se debe medir la $HbA_{1c}$ en intervalos de aproximadamente 3 meses para evaluar la efectividad del tratamiento. El objetivo terapéutico en todos los pacientes con diabetes tipo 2 es raducir la glucosa en ayunas, la glucosa postprandial y la $HbA_{1c}$ a niveles normales o cercanos a los normales como sea posible. En forma ideal, la raspuesta al tratamiento se deberá evaluar utilizando la $HbA_{1c}$ (hemoglobina glicosilada), que es un indicador del control glucémico a largo plazo mejor que la glucemia en ayunas en forma individual.

Cualquier cambio en el tratamiento de la diabetes tipo 2 deberá realizarse con cuidado y monitorearse adecuedamente.

***Pacientes con control glucémico inadecuado con sólo dieta y ejercicios***

En el caso de pacientes con diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no esté abordada satisfactoriamente con sólo dieta y ejercicio, la dosis inicial racomendada de Metformina Clorhidrato/Glipizide es de 250mg/2,5 mg una vez al día con una comida. En el caso de pacientes cuya glucemia en ayunas es de 280 mg/dl a 320 mg/dl se debe considerar una dosis inicial de 500 mg/2,5 mg de Metformina Clorhidrato/Glipizide dos veces por día. No se ha establecido la eficacia en pacientes cuya glucemia en ayunas supera los 320 mg/dl. Los aumentos de dosis para alcanzar un adecuado control glucémico se deberán realizar en incramentos de 1 comprimido recubierto por día cada 2 semanas hasta un máximo de 1000 mg/10 mg o 2000 mg/10 mg de Metformina Clorhidrato/Glipizide por día edministrado en dosis divididas. En estudios clínicos de Metfomina/Glipizide como tratamiento inicial, no se experimentaron dosis diarias totales mayores a 2000mg/10 mg diarios.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

A.N.M.A.T. FOLIO 359 MEDIDE ENTRADA

***Pacientes con Control Glucémico Inadecuado con una Sulfonilurea en Monoterapia***

En el caso de los pacientes inadecuadamente controlados con Glipizide (u otra sulfonilurea) o Metformina como único agente, la dosis inicial recomendada de Metformina/Glipizide es de 500mg/2,5 mg o 500mg/5 mg 2 veces al día con el desayuno y la cena. Con el fin de evitar la hipoglucemia, la dosis inicial de no deberá exceder las dosis diarias de Glipizide o Metformina que ya se están administrando. La dosis diaria deberá ajustarse en incrementos no mayores a 500 mg/5 mg hasta una dosis mínima efectiva para alcanzar un control glucémico adecuado o hasta una dosis máxima de 2000 mg/20 mg por día.

Los pacientes tratados previamente con un tratamiento combinado de Glipizide (u otra sulfonilurea) y Metformina pueden rotar hacia al tratamiento con 500 mg/2,5 mg o 500 mg/5 mg de Metformina/Glipizide y la dosis inicial no deberá exceder la dosis diaria de Glipizide (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) y de Metformina que ya se están administrando. Los pacientes deberán monitorearse de cerca por posibles signos y síntomas de hipoglucemia luego de dicho cambio y la dosis deberá ajustarse según se describió anteriormente para lograr un control glucémico adecuado.

***Poblaciones de Pacientes Específicos***

No está recomendado durante el embarazo ni en pacientes pediátricos. La dosis inicial y de mantenimiento deberá ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido al potencial de reducción de la función renal en esta población. Cualquier ajuste de dosis requiere de una evaluación cuidadosa de la función renal. En general, no se deberá ajustar hasta la dosis máxima en los ancianos y en los pacientes debilitados y desnutridos para evitar el riesgo de hipoglucemia. El monitoreo de la función renal es necesario para ayudar en la prevención de la acidosis láctica asociada con Metformina, especialmente en los ancianos (ver ADVERTENCIAS).

**CONTRAINDICACIONES**

Está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad renal o disfunción renal (por ejemplo, según fuera sugerido por los niveles de creatinina sérica ≥1,5 mg/dl [hombres], ≥1,4 mg/dl [mujeres], o depuración de creatinina por debajo de lo normal) que pueda resultar de afecciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, y septicemia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).
2. Hipersensibilidad a Glipizide, a Metformina Clorhidrato o a alguno de los excipientes
3. Acidosis aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.
4. Insuficiencia hepática
5. Embarazo.
6. Infecciones severas y estados febriles (precaución)
7. Diabetes juvenil.
8. Disfunción tiroidea
9. Gangrena
10. Trauma severo.
11. Procedimientos quirúrgicos mayores

**ADVERTENCIAS**

**Metformina Clorhidrato**

**Acidosis Láctica:**

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave, que puede ocurrir a causa de acumulación de Metformina durante el tratamiento, y cuando sucede es fatal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica también puede ocurrir conjuntamente con varias condiciones patofisiológicas

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 300 MESA DE ENTRADAS



incluyendo diabetes mellitus, y siempre que haya hipoperfusión tisular significativa, hipoxemia. La acidosis láctica está caracterizada por niveles elevados de lactato sanguíneo (>5 mmol/l), disminución del pH sanguíneo, trastornos electrolíticos con un incremento del gap aniónico, y un incremento de la relación lactato/piruvato. Los niveles plasmáticos de Metformina que generalmente se encuentran cuando Metformina resulta ser la causa de la acidosis láctica son >5 µg/ml.
La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes tratados con Metformina Clorhidrato es muy baja (aproximadamente 0,03 casos/1000 pacientes/año, con aproximadamente 0,015 casos fatales/1000 pacientes/año). No se reportaron casos de acidosis láctica en más de 20.000 pacientes/año de exposición a Metformina en estudios clínicos. Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, frecuentemente en el contexto de problemas quirúrgicos/médicos múltiples concomitantes y medicaciones múltiples concomitantes. El riesgo de acidosis láctica es mayor en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva aguda o inestable en quienes existe riesgo de hipoperfusión e hipoxemia. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Por consiguiente, el riesgo de acidosis láctica puede disminuir significativamente si se practica un monitoreo regular de la función renal en pacientes que reciben Metformina y usando la mínima dosis efectiva de Metformina. En particular, el tratamiento de los ancianos se debe acompañar con el monitoreo cuidadoso de la función renal. El tratamiento con Metformina Clorhidrato/Glipizide no se debe iniciar en pacientes ≥80 años de edad a menos que la medición de la depuración de creatinina demuestre que la función renal no está disminuida, ya que estos pacientes son más susceptibles de desarrollar acidosis láctica. Además, el tratamiento se debe suspender de inmediato en presencia de cualquier afección asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Dado que el deterioro de la función hepática puede limitar significativamente la capacidad de eliminar el lactato, en general se deberá evitar el uso de Metformina Clohidrato/Glipizide en pacientes que tienen evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Se debe advertir a los pacientes sobre el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, cuando estén tomando Metformina Clorhidrato/Glipizide ya que el alcohol potencia los efectos de Metformina Clorhidrato en el metabolismo de lactato. Además, se deberá suspender temporalmente antes de realizar cualquier estudio con medio de contraste intravascular o cualquier procedimiento quirúrgico (ver también PRECAUCIONES).
La aparición de la acidosis láctica suele ser sutil, y venir acompañada únicamente de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dificultad respiratoria, aumento de la somnolencia y molestias abdominales inespecíficas. Puede haber hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con una acidosis más marcada. El paciente y el médico deben estar atentos ante la posible importancia de dichos síntomas y se debe instruir al paciente para que notifique al médico inmediatamente en caso de que se presenten (ver PRECAUCIONES). El tratamiento con Metformina Clorhidrato/Glipizide debe suspenderse hasta que la situación se aclare. Puede ser de utilidad la medición de los niveles séricos de electrolitos, cetonas, glucemia; y si se indica, pH sanguíneo, niveles de lactato, e incluso niveles de Metformina en sangre. Una vez que el paciente se ha estabilizado con cualquier nivel de dosis de Metformina Clorhidarto/Glipizide, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son frecuentes durante el inicio del tratamiento con Metformina, se relacionen con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a la acidosis láctica u otra enfermedad grave.
Los niveles de lactato plasmático venoso en ayunas superiores al límite normal superior pero por debajo de 5 mmol/l en pacientes que reciben Metformina Clorhidrato/Glipizide no necesariamente indican acidosis láctica inminente y se pueden atribuir a otros mecanismos, tales como diabetes mal controlada u obesidad,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 361 MESA DE ENTRADAS



actividad física vigorosa, o problemas técnicos con el manipuleo de la muestra (ver PRECAUCIONES).
Se deberá sospechar la presencia de acidosis láctica en cualquier paciente diabético que presenta acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).
La acidosis láctica constituye una emergencia médica que debe ser tratada en el hospital. Cuando un paciente presenta acidosis láctica y está tomando Metformina Clorhidrato/Glipizide, se deberá suspender el medicamento de inmediato e instaurar con toda prontitud las medidas generales de soporte. Dado que Metformina Clorhidrato es dializable (con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda una hemodiálisis rápida a fin de corregir la acidosis y eliminar la Metformina acumulada. Este abordaje frecuentemente resulta en una rápida reversión de los síntomas y en la recuperación del paciente (ver también CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES).

**ESPECIAL ADVERTENCIA SOBRE EL AUMENTO DEL RIESGO DE MORTALIDAD CARDIOVASCULAR**
Se ha reportado que la administración de agentes hipoglucemiantes se asocia con un aumento de la mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento con dieta sola o dieta más insulina. Esta advertencia se basa en el estudio realizado por el University Group Diabetes Program (UGDP).

## PRECAUCIONES

**General**
***Resultados Macrovasculares***
No se han realizado estudios clínicos que establezcan una evidencia contundente sobre la reducción del riesgo macrovascular con Metformina Clorhidrato/Glipizide o con cualquier fármaco antidiabético.
***Hipoglucemia***
Puede producir hipoglucemia, por lo cual es importante que la selección, posología e indicaciones sean apropiadas para el paciente para evitar potenciales episodios hipoglucémicos. El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por un suplemento calórico, o durante el uso concomitante de otros agentes hipoglucemiantes o etanol. La insuficiencia renal puede provocar un aumento de los niveles de Glipizide y Metformina Clorhidrato. La insuficiencia hepática puede aumentar los niveles de Glipizide y Metformina Clorhidrato y también puede disminuir la capacidad gluconeogénica, aumentando así el riesgo de reacciones hipoglucémicas. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o con intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes tratados con bloqueante beta-adrenérgicos.

**Glipizide**
***Enfermedad renal y hepática***
El metabolismo y la excreción de Glipizide se pueden ver lentificados en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. En el caso de que estos pacientes presenten hipoglucemia, la misma puede ser prolongada y se les debe instituir un abordaje adecuado.
***Anemia hemolítica***
El tratamiento de los pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) con agentes sulfonilureas puede provocar anemia hemolítica. Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y se debe considerar un tratamiento alternativo con fármacos que no sean sulfonilureas dado que Metformina Clorhidrato/Glipizide pertenece a la clase de agentes sulfonilureas. Los reportes

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 362 FIRMA DE TRADUCTOR

7003

post-comercialización también han indicado anemia hemolítica en pacientes que no tenían deficiencia de G6PD conocida.

***Pérdida del control glucemico***

Cuando un paciente estabilizado con cualquier régimen de tratamiento para diabetes expuesto a estrés, tal como fiebre, trauma, infecciones o intervenciones quirúrgicas, puede ocurrir una pérdida del control glucémico alcanzado. En estos casos, puede ser necesario discontinuar Glipizide y administrar insulina.

La efectividad de cualquier fármaco hipoglucemiante oral, incluyendo Glipizide, para disminuir y mantener la glucemia en niveles normales, disminuye en muchos pacientes a lo largo del tiempo. Esto puede deberse a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción en la respuesta a la droga. Este fenómeno se conoce como falla secundaria, para distinguirla de la falla primaria, en la cual la droga no es efectiva en un paciente individual cuando se la administra por primera vez.

**Metformina Clorhidrato**

***Control de la función renal***

Se sabe que Metformina se excreta básicamente por el riñón y el riesgo de acumulación de Metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de la insuficiencia renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir Metfomina Clorhidrato/Glipizide. En pacientes de edad avanzada, la dosis debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glucémico adecuado, ya que el envejecimiento está asociado con la disminución de la función renal. En los pacientes de edad avanzada, particularmente en aquellos ≥80 años, la función renal debe controlarse regularmente y, por lo general, no deberá ajustarse a la dosis máxima (ver ADVERTENCIAS y POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Se deberá evaluar la función renal y verificar que la misma sea normal antes de comenzar el tratamiento con Metformina Clorhidrato/Glipizide y por lo menos una vez al año a partir de su inicio. Se deberá evaluar la función renal con mayor frecuencia a los pacientes en quienes se prevé el desarrollo de insuficiencia renal y se deberá suspender la administración de Metformina Clorhidrato/Glipizide si hay evidencia de insuficiencia renal.

***Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de Metformina***

Se deberá utilizar con precaución el (los) medicamento(s) concomitante(s) que puede(n) afectar la función renal, provocar un cambio hemodinámico significativo o interferir con la disposición de Metformina, tales como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver PRECAUCIONES: Interacciones Medicamentosas).

***Estudios radiológicos que involucran la administración intravascular de materiales de contraste yodados (por ejemplo, urograma intravenoso, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada con materiales de contraste intravascular).***

Los estudios de contraste intravascular con materiales yodados pueden provocar una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes que reciben Metformina (ver CONTRAINDICACIONES). Por lo tanto, en pacientes en los que se planifica dicho estudio, se deberá suspender temporalmente la administración de Metformina Clorhidrato/Glipizide en el momento o antes del procedimiento y durante 48 horas posteriores al mismo, y se deberá reinstaurar el tratamiento sólo después de haber evaluado nuevamente la función renal y haber encontrado que ésta es normal.

***Estados hipóxicos***

El colapso (shock) cardiovascular originado por cualquier causa, la insuficiencia cardiaca congestiva aguda, el infarto da miocardio agudo y otras afecciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A. FOLIO 363 MESA DE ENTRADA



causar azotemia prerrenal. El fármaco deberá suspenderse de inmediato si dichos eventos ocurren en pacientes tratados con Metformina Clorhidrato/Glipizide.

***Procedimientos quirúrgicos***

Se debe suspender temporalmente el uso de Metformina Clorhidrato/Glipizide para cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con la ingesta restringida de alimentos y líquidos) y no debe reinstaurarse hasta que el paciente reanude la ingesta oral y la evaluación de la función renal haya resultado normal.

***Ingesta de alcohol***

Se sabe que el alcohol potencia los efectos de Metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes acerca de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, durante el tratamiento con Metformina Clorhidrato/Glipizide. El alcohol también puede aumentar el riesgo de hipoglucemia debido a su efecto sobre la capacidad gluconeogénica del hígado.

***Alteraciones de la función hepática***

Dado que la disfunción hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, por lo general se deberá evitar Metformina Clorhidrato/Glipizide en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

***Niveles de vitamina B12***

Se observó una disminución hasta niveles subnormales de la vitamina B12 sérica que previamente era normal y sin manifestaciones clínicas, en aproximadamente un 7% de los pacientes de los estudios clínicos controlados de 29 semanas de duración que utilizaron Metformina. Sin embargo, esta disminución, que quizás se deba a la interferencia con la absorción de B12 por el complejo del factor intrínseco B12, muy rara vez se asocia con anemia y parece revertirse rápidamente con la suspensión de Metformina o la suplementación de vitamina B12. Se recomienda realizar mediciones de los parámetros hematológicos en forma anual en pacientes que reciben Metformina y se deberá investigar y abordar adecuadamente cualquier anormalidad aparente (ver PRECAUCIONES: Pruebas de Laboratorio).

Ciertos pacientes (aquellos con ingestión o absorción inadecuada de vitamina B12 o calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B12. En estos pacientes puede ser de utilidad realizar mediciones rutinarias de vitamina B12 sérica a intervalos de 2 a 3 años.

***Cambio en el estado clínico de pacientes con diabetes tipo 2 previamente controlada***

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlada con Metformina que desarrolla alteraciones de laboratorio o alguna enfermedad clínica (una enfermedad en particular confusa e insuficientemente definida) debe ser evaluado inmediatamente por la posibilidad de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucemia y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y niveles de metformina. Si ocurre acidosis de algún tipo se debe suspender inmediatamente la administración de Metformina Clorhidrato/Glipizide e iniciarse otras medidas correctivas apropiadas (ver también ADVERTENCIAS).

***Información para los Pacientes***

Se deberá informar a los pacientes sobre los riesgos potenciales y los beneficios de Metformina Clorhidrato/Glipizide y sobre los modos alternativos de tratamiento. También se les deberá informar sobre la importancia de cumplir con las indicaciones de la dieta, de realizar un programa regular de ejercicios y un control frecuente de la glucemia, la hemoglobina glucosilada, la función renal y los parámetros hematológicos.

Se debe explicar a los pacientes los riesgos de acidosis láctica asociados con el tratamiento con Metformina, sus síntomas y las condiciones que predisponen a su desarrollo según se indica en las secciones ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES. Se deberá recomendar a los pacientes que inmediatamente suspendan Metformina Clorhidrato/Glipizide y den aviso a su médico si experimentan hiperventilación

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 364 MESA DE ENTRADAS



inexplicable, mialgia, malestar general, somnolencia fuera de lo común u otros síntomas inespecíficos. Una vez que el paciente se ha estabilizado con cualquier nivel de dosis de Metformina Clorhidrato/Glipizide, es poco probable que los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante el inicio del tratamiento con Metformina, estén relacionados con el fármaco. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad severa.
Se debe explicar a los pacientes y a los miembros de la familia responsables sobre los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y las condiciones que predisponen al desarrollo de la misma.
Se debe informar a los pacientes que eviten el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, mientras reciben Metformina Clorhidrato/Glipizide.

***Pruebas de Laboratorio***
Se deben realizar mediciones regulares de glucemia en ayunas y hemoglobina glucosilada ($HbA_{1c}$) para controlar la respuesta terapéutica.
Se debe realizar un control inicial y regular de los parámetros hematológicos (por ejemplo, índices de glóbulos rojos y hemoglobina/hematocritos) y de la función renal (creatinina sérica) por lo menos una vez al año. Si bien la anemia megaloblástica se ha observado muy infrecuentemente con el tratamiento de Metformina, se deberá excluir la deficiencia de vitamina B12 en caso de sospecha.

**Interacciones Medicamentosas**
Ciertos fármacos tienden a producir hiperglucemia y pueden llevar a la pérdida del control glucémico. Estos fármacos incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos para la tiroides, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, fármacos simpaticomiméticos, bloqueantes de los canales de calcio e isoniazida. Cuando dichos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo Metformina Clorhidrato/Glipizide, el paciente debe ser observado atentamente por la posibilidad de pérdida del control glucémico. Al suspender dichos fármacos en un paciente que está recibiendo Metformina Clorhidrato/Glipizide, se deberá observar de cerca al paciente por la posibilidad de hipoglucemia. Metformina se une en forma insignificante a las proteínas plasmáticas y es, por lo tanto, menos probable que interactúe con fármacos altamente afines a las proteínas tales como salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que se unen extensivamente a las proteínas séricas.

**Glipizide**
La acción hipoglucemínante de las sulfonilureas se puede ver potenciada por ciertos medicamentos, incluyendo agentes antiinflamatorios no esteroideos, algunos azoles y otros medicamentos con alto grado de unión a proteínas, salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, probenicid, cumarina, inhibidores de la monoaminooxidasa y bloqueantes beta-adrenérgicos. Cuando se administren estos medicamentos a un paciente que esté recibiendo Metformina Clorhidrato/Glipizide, se deberá observar de cerca al paciente por la posibilidad de hipoglucemia. Al suspender dichos fármacos en un paciente que está recibiendo Metformina Clorhidrato/Glipizide, el paciente debe ser observado atentamente por la posibilidad de pérdida del control glucémico. Los estudios de unión *in vitro* con proteínas séricas humanas indican que Glipizide se une de modo diferente a la tolbutamida y no interactúa con el salicilato o dicumarol. Sin embargo, se debe tener cuidado al extrapolar estos hallazgos a la situación clínica y al utilizar Metformina Clorhidrato/Glipizide con estos fármacos.
Se reportó una potencial interacción entre el miconazol oral y los agentes hipoglucémicos orales que condujeron a hipoglucemia severa. Se desconoce si esta interacción también ocurre con el miconazol intravenoso, en preparaciones tópicas o vaginales. Un estudio cruzado controlado con placebo realizado con voluntarios normales ha demostrado el efecto de la administración concomitante de fluconazol y Glipizide. Todos los pacientes recibieron Glipizide como único agente y siguieron el

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A. FOLIO 365 MESA DE ENTRADA



tratamiento con 100 mg de fluconazol como una dosis oral única durante 7 días. El aumento porcentual medio del AUC de Glipizide después de la administración de fluconazol fue de 56,9% (rango: 35% a 81%).

**Metformina Clorhidrato**

***Furosemida***

Un estudio sobre la interacción de dosis únicas de Metformina y furosemida en personas sanas demostró que la coadministración afectó los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos. La furosemida aumentó un 22% la $C_{max}$ plasmática y sanguínea y un 15% el AUC sanguíneo de Metformina, sin ningún cambio significativo en su depuración renal. Cuando se coadministró con Metformina, la $C_{max}$ y el AUC de la furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administró sola, y su vida media terminal disminuyó un 32%, sin ningún cambio significativo en su depuración renal. No hay información disponible acerca de la interacción de Metformina y la furosemida cuando se coadministran por tiempo prolongado.

***Nifedipina***

Un estudio sobre la interacción de dosis únicas de Metformina y nifedipina en personas sanas demostró que la coadministración de nifedipina aumentó la $C_{max}$ plasmática y el AUC de Metformina en un 20% y 9% respectivamente, así como la cantidad de Metformina excretada en la orina. El $T_{max}$ y la vida media no se vieron afectados. La nifedipina parece aumentar la absorción de Metformina, y ésta tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.

***Fármacos catiónicos***

Los fármacos catiónicos (como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial de interacción con Metformina al competir por sistemas comunes de transporte tubular renal. Se ha observado esa interacción entre Metformina y la cimetidina oral en voluntarios sanos normales en estudios de interacción medicamentosa de Metformina-cimetidina de dosis únicas así como de dosis múltiples, con un aumento de 60% en las concentraciones de Metformina en plasma y en sangre total y un aumento de 40% en el AUC de Metformina en plasma y en sangre total. En el estudio con dosis únicas no hubo ningún cambio en la vida media de eliminación. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque esas interacciones siguen siendo teóricas (excepto en el caso de la cimetidina), se recomienda un atento monitoreo de los pacientes y un ajuste de dosis de Metformina Clorhidrato/Glipizide y/o del fármaco que interfiere en los pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que se excretan por el sistema secretor tubular renal proximal.

***Otros***

En voluntarios sanos, la farmacocinética de Metformina y el propranolol, y de Metformina y el ibuprofeno no se vio afectada cuando se coadministraron en estudios de interacción de dosis única.

***Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad***

No se han realizado estudios en animales con los componentes combinados de Metformina Clorhidrato/Glipizide. Los siguientes datos se basan en los hallazgos de estudios realizados con los componentes individuales.

**Glipizide**

Un estudio de 20 meses en ratas y otro de 18 meses en ratones con dosis hasta 75 veces la dosis máxima en humanos, no revelaron evidencia alguna de carcinogenicidad relacionada con el fármaco. Las pruebas bacterianas y de mutagenicidad *in vivo* fueron uniformemente negativas. Los estudios en ratas de ambos sexos con dosis hasta 75 veces la dosis en humanos no mostraron efecto alguno sobre la fertilidad.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA E. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A. FOLIO 366 MESA DE ENT.



**Metformina Clorhidrato**
Se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratas (duración del tratamiento de 104 semanas) y ratones (duración del tratamiento de 91 semanas) con dosis de hasta 900 y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dos dosis son aproximadamente cuatro veces mayores que la máxima dosis diaria en humanos recomendada de 2000 mg de Metformina de la asociación Metformina Clorhidrato/Glipizide basada en las comparaciones del área de la superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con Metformina en los ratones macho o hembra. Asimismo, no se observó un potencial tumorigénico con Metformina en las ratas macho. Sin embargo, hubo un aumento de la frecuencia de los pólipos uterinos estromales benignos en las ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día de Metformina como agente único.
No hubo evidencia de potencial mutagénico de la metformina en las siguientes pruebas *in vitro*: prueba de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación génica (células de linfoma de ratón) o prueba de aberraciones cromosómicas (en linfocitos humanos). Los resultados en la prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones también fueron negativos.
La fertilidad de las ratas macho o hembra no fue afectada por Metformina cuando ésta fue administrada en dosis de hasta 600 mg/kg/día, las cuales son aproximadamente tres veces mayores que la máxima dosis diaria en humanos recomendada de Metformina de la asociación Metformina Clorhidrato/Glipizide basada en las comparaciones del área de la superficie corporal.

***Embarazo***
***Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría C***
La información reciente sugiere fuertemente que los niveles anormales de glucemia durante el embarazo están asociados con una mayor incidencia de anormalidades congénitas. La mayoría de los expertos recomiendan utilizar insulina durante el embarazo para mantener la glucemia lo más normal posible. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, Metformina Clorhidrato/Glipizide no deberá utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (ver Efectos no teratogénicos).
No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con Metformina Clorhidrato/Glipizide o sus componentes individuales. No se han realizado estudios en animales con los componentes combinados de Metformina Clorhidrato/Glipizide. Los siguientes datos están basados en hallazgos de estudios realizados con los componentes individuales.
**Glipizide**
Estudios reproductivos en ratas con todos los niveles de dosis (5 a 50 mg/kg) hallaron que Glipizide es ligeramente fototóxica. Esta fetotoxicidad ha sido observada de manera similar con otras sulfonilureas tales como la tolbutamida y la tolazamida. Los efectos son perinatales y se cree que están directamente relacionados con la acción farmacológica (hipoglucemia) de Glipizide. No se encontraron efectos teratogénicos en estudios realizados con ratas y conejos.
**Metformina Clorhidrato**
Metformina como único agente no fue teratogénica en ratas o conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la máxima dosis diaria humana recomendada de 2000 mg para Metformina de la asociación Metformina Clorhidrato/Glipizide, basada en las comparaciones del área de la superficie corporal para las ratas y los conejos, respectivamente. La determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial para Metformina.

***Efectos No Teratogénicos***
Se ha reportado hipoglucemia severa y prolongada (4 a 10 días) en neonatos nacidos de madres que estaban recibiendo una sulfonilurea en el momento del parto. Esto se ha reportado más frecuentemente con el uso de agentes de vida

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

A.N.M.A.T. FOLIO 367 FECHA DE ENTRADA

media prolongada. No se recomienda el uso de Metformina Clorhidrato/Glipizide durante el embarazo. No obstante, si se administra, Metformina Clorhidrato/Glipizide deberá suspenderse por lo menos un mes antes de la fecha esperada de parto (ver Embarazo: Efectos Teratogénicos: Embarazo Categoría C).

7003

***Lactancia***
Si bien se desconoce si Glipizide se excreta en la leche materna, se sabe que algunas sulfonilúreas sí lo hacen. Los estudios en ratas en período de lactancia muestran que Metformina es excretada en la leche y alcanza niveles comparables a los del plasma. No se han realizado estudios similares en humanos. Dado que puede existir un potencial de hipoglucemia en lactantes, se debe tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar Metformina Clorhidrato/Glipizide, considerando la importancia del fármaco para la madre. Si se decide discontinuar Metformina Clorhidrato/Glipizide y la dieta resulta inadecuada para controlar la glucemia, se deberá entonces considerar el tratamiento con insulina.

***Uso Pediátrico***
No se ha establecido la seguridad y efectividad de Metformina Clorhidrato/Glipizide en pacientes pediátricos.

***Uso Geriátrico***
No se observaron diferencias generales en la efectividad o seguridad entra gerontes pacientes y los pacientes más jóvenes en un estudio de tratamiento inicial o en uno de tratamiento de segunda línea. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferancias en la respuesta entre los pacientes mayores y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.
Se sabe que Metformina se excreta sustancialmente por el riñón y, dado que el riesgo de reacciones adversas graves al fármaco es mayor en pacientes con insuficiencia renal, Metformina Clorhidrato/Glipizide sólo deberá utilizarse en pacientes con función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES: Farmacocinética). Metformina Clorhidrato/Glipizide deberá utilizarse con precaución a medida que aumenta la edad ya que el envejecimiento está asociado con una reducción en la función renal. Se debe tener cuidado en la selección de la dosis y se debe basar en un monitoreo regular y cuidadoso de la función renal. En general, los pacientes de edad avanzada no deberán recibir ajustes a la dosis máxima de Metformina Clorhidrato/Glipizide (ver también ADVERTENCIAS y POSOLOGIA Y ADMINISTRACION).

**REACCIONES ADVERSAS**

Un total de 172 pacientes recibieron comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/250 mg, 173 pacientes recibieron comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/500 mg, 170 recibieron Glipizide y 177 recibieron Metformina en un estudio clínico doble ciego de 24 semanas que incluyó comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato como tratamiento inicial. En la Tabla 4 se indican los eventos adversos clínicos más frecuentes en estos grupos de tratamiento.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

A.N.M.A. FOLIO 368 MESA DE ENTRADAS

**Tabla 4: Eventos Adversos Clínicos >5% en cualquier Grupo de Tratamiento, por Término de Primer Orden, en el Estudio de Tratamiento Inicial.**

| Eventos Adversos | Cantidad (%) de Pacientes | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Comprimidos de 5 mg de Glipizide N = 170 | Comprimidos de 500 mg de Metformina N = 177 | Comprimidos de Glipizide y Metformina Corhidrato de 2,5 mg/250 mg N = 172 | Comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/500 mg N = 173 |
| Infección de las vías respiratorias superiores | 12 (7,1%) | 15 (8,5%) | 17 (9,9%) | 14 (8,1%) |
| Diarrea | 8 (4,7%) | 15 (8,5%) | 4 (2,3%) | 9 (5,2%) |
| Mareos | 9 (5,3%) | 2 (1,1%) | 3 (1,7%) | 9 (5,2%) |
| Hipertensión | 17 (10,0%) | 10 (5,8%) | 5 (2,9%) | 6 (3,5%) |
| Náuseas / vómitos | 6 (3,5%) | 9 (5,1%) | 1 (0,6%) | 3 (1,7%) |

Un total de 87 pacientes recibieron comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato, 84 recibieron Glipizide y 75 recibieron Metformina en un estudio clínico doble ciego de 18 semanas que incluyó comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato como tratamiento de segunda línea.
En la Tabla 5 se indican los eventos adversos clínicos más frecuentes en este estudio clínico.

**Tabla 5: Eventos Adversos Clínicos >5% en cualquier Grupo de Tratamiento, por Término de Primer Orden, en el Estudio de Tratamiento de Segunda Línea.**

| Eventos Adversos | Cantidad (%) de Pacientes | | |
|---|---|---|---|
| | Comprimidos de 5 mg de Glipizide[a] N = 84 | Comprimidos de 500 mg de Metformina[a] N = 75 | Comprimidos de Glipizide y Clorhidrato de Metformina de 5 mg/500 mg[a] N = 87 |
| Diarrea | 11 (13,1%) | 13 (17,3%) | 16 (18,4%) |
| Dolor de Cabeza | 5 (6,0%) | 4 (5,3%) | 11 (12,8%) |
| Infección de las vías respiratorias superiores | 11 (13,1%) | 8 (10,7%) | 9 (10,3%) |
| Dolor musculoesquelético | 6 (7,1%) | 5 (6,7%) | 7 (8,0%) |
| Náuseas / vómitos | 5 (6,0%) | 6 (8,0%) | 7 (8,0%) |
| Dolor abdominal | 7 (8,3%) | 5 (6,7%) | 5 (5,7%) |
| Infección de las vías urinarias | 4 (4,8%) | 6 (8,0%) | 1 (1,1%) |

[a] La dosis de Glipizide se ajustó a 30 mg diarios y se titularon las dosis de Metformina y los comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato.

***Hipoglucemia***
En un estudio controlado de tratamiento inicial con comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/250 mg y 2,5 mg/500 mg, la cantidad de pacientes con hipoglucemia documentada por síntomas (tales como mareos, inestabilidad, transpiración y apetito) y una medición de glucemia por punción digital ≤ 50 mg/dl fueron 5 (2,9%) para Glipizide, 0 (0%) para Metformina, 13 (7,6%) para comprimidos

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 369

7003

de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/250 mg y 16 (9,3%) para comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/500 mg. Entre los pacientes que recibieron comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/250 mg o comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 2,5 mg/500 mg, 9 (2,6%) pacientes suspendieron el tratamiento con los comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato por síntomas hipoglucémicos y uno requirió una intervención médica por hipoglucemia. En un estudio controlado de tratamiento de segunda línea con comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato 5 mg/500 mg, la cantidad de pacientes con hipoglucemia documentada por síntomas y una medición de glucemia por punción digital ≤ 50 mg/dl fueron 0 (0%) para Glipizide, 1 (1,3%) para Metformina y 11 (12,6%) para comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato. Un paciente (1,1%) suspendió el tratamiento con comprimidos de Glipizide y Metformina Clorhidrato por síntomas hipoglucémicos y ninguno requirió una intervención médica por hipoglucemia (ver PRECAUCIONES).

***Desórdenes Gastrointestinales:***
Entre los eventos adversos clínicos más frecuentes en el estudio de tratamiento inicial fueron diarrea y náuseas / vómitos y las incidencias de estos eventos fueron inferiores con ambas concentraciones de Metformina Clorhidrato/Glipizide que con el tratamiento con Metformina. Cuatro (1,2%) pacientes del estudio de tratamiento inicial suspendieron el tratamiento con Metformina Clorhidrato/Glipizide debido a eventos adversos gastrointestinales. Los síntomas gastrointestinales de diarrea, náuseas/vómitos y dolor abdominal fueron comparables entre Metformina Clorhidrato/Glipizide, Glipizide y Metformina en el estudio de tratamiento de segunda línea. Cuatro (4,6%) pacientes del estudio de tratamiento de segunda línea suspendieron el tratamiento con Metformina Clorhidrato/Glipizide debido a eventos adversos gastrointestinales. Anorexia.

***Desórdenes Metabólicos y Nutricionales:***
Hipoglicemia, anorexia.

***Desórdenes del Sistema Nervioso:***
Dolor de cabeza, mareos.

***Desórdenes del oído y el laberinto:***
Vértigo.

***Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneos:***
Reacciones de la piel por ejemplo: rash, urticaria, prurito.

**SOBREDOSIFICACION**
**Glipizide**
La sobredosis de sulfonilureas, incluyendo Glipizide, puede producir hipoglicemia. Los síntomas de hipoglicemia leve sin pérdida de la conciencia o hallazgos neurológicos, deben ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes en la dosificación del fármaco y/o patrones alimenticios. Se deberá continuar con un monitoreo estricto hasta que el médico se asegure que el paciente está fuera de peligro. Las reacciones hipoglucémicas severas con coma, convulsiones u otra insuficiencia neurológica ocurren con poca frecuencia, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se diagnostica o se sospecha coma hipoglucémico, se le deberá administrar al paciente una inyección intravenosa rápida de solución de glucosa concentrada (50%). Este tratamiento debe seguirse con una infusión continua de solución de glucosa más diluida (10%) a una velocidad que mantenga la glucemia a un nivel sobre 100 mg/dl. Los pacientes deben estar en estricta observación por un mínimo de 24 a 48 horas ya que la hipoglucemia puede ser recurrente después de una recuperación clínica aparente. La depuración plasmática de Glipizide sería prolongada en pacientes con enfermedad hepática. Es

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

A.N.M.A. FOLIO 370 MESA DE ENTRADA

7003

poco probable que la diálisis resulte de algún beneficio debido a la extensa unión a las proteínas de Glipizide.

**Metformina Clorhidrato**
Ha ocurrido sobredosis de Metformina Clorhidrato, incluyendo la ingesta de cantidades mayores de 50 gramos. Se informó hipoglucemia en aproximadamente el 10% de los casos, pero no se ha establecido una asociación causal con Metformina Clorhidrato. Se ha reportado acidosis láctica en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de Metformina (ver ADVERTENCIAS). Metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para retirar el fármaco acumulado en pacientes en los que se sospecha una sobredosis de Metformina.

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 de Niños Pedro de Elizalde (011) 4300 2115;
Hospital A Posadas: (011) 4654 6648 / 4658 7777.

**MODO DE CONSERVACION**
Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C y protegido de la humedad.

**PRESENTACION**
Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

---

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

---

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°.....
IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA B. COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-002760-11-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7003, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GLUCANTIME PLUS

Nombre/s genérico/s: METFORMINA CLORHIDRATO + GLIPIZIDE

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: TAURO S.A., J. A. GARCIA 5420, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: GLUCANTIME PLUS.

Clasificación ATC: A10BD02.

Indicación/es autorizada/s: COADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA

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

MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 2.5 mg de GLIPIZIDA, 250.0 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIPIZIDA 2.5 mg, METFORMINA CLORHIDRATO 250.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.000 mg, CROSCARMELOSA SODICA 5.000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 45.500 mg, POVIDONA K 90 9.000 mg, POVIDONA K 30 15.000 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO OCASO 0.032 mg, ALMIDON DE MAIZ 20.000 mg, OPADRY II 85 F 28751 10.468 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

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

Nombre Comercial: GLUCANTIME PLUS.

Clasificación ATC: A10BD02

Indicación/es autorizada/s: COADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 2.5 mg de GLIPIZIDA, 500.0 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIPIZIDA 2.5 mg, METFORMINA CLORHIDRATO 500.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.000 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 91.000 mg, POVIDONA K 90 18.000 mg, POVIDONA K 30 30.000 mg, ALMIDON DE MAIZ 40.000 mg, OPADRY II 85 F 28751 21.000 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: GLUCANTIME PLUS

Clasificación ATC: A10BD02.

Indicación/es autorizada/s: COADYUVANTE DE LA DIETA Y EL EJERCICIO PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2.

Concentración/es: 5.0 mg de GLIPIZIDA, 500.0 mg de METFORMINA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GLIPIZIDA 5.0 mg, METFORMINA CLORHIDRATO 500.0 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6.000 mg, CROSCARMELOSA SODICA 10.000 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 91.000 mg, POVIDONA K 90 18.000 mg, POVIDONA K 30 30.000 mg, LACA ALUMINICA AMARILLO OCASO 0.064 mg, ALMIDON DE MAIZ 40.000 mg, OPADRY II 85 F 28751 20.936 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL / PVC- PCTFE INACTINICO

Presentación: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases con 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los últimos para uso hospitalario exclusivo.

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR A 30ºC Y PROTEGIDO DE LA HUMEDAD.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56472, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 12 OCT 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

7003

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.