



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

**DISPOSICIÓN N° 6100**

BUENOS AIRES, 08 SEP 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005343-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C. solicita autorización para importar la nueva concentración de 1000 mg / 5 mg para la forma farmacéutica: comprimidos recubiertos, para la especialidad medicinal denominada: GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA, inscripta bajo el Certificado N° 49.851.

5,  
Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

9  
h  
Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de FRANCIA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición N° 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 284 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma química MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración de 1000 mg / 5 mg, en su forma farmacéutica: comprimidos recubiertos, para la especialidad medicinal denominada:



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

GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO - GLIBENCLAMIDA, inscrita bajo el Certificado N° 49.851.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 281 a 283 y prospectos de fojas 236 a 280 a desglosar las fojas 281 y de fojas 236 a 250.

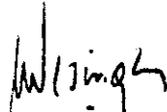
ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.851 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbase la nueva concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a sus efectos de inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de Autorización al correspondiente Certificado, efectúe la entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N°: 1-0047-0000-005343-11-1

DISPOSICION N°: 6100

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6100**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.851 la nueva concentración, solicitadas por la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C.; para la especialidad medicinal denominada GLUCOVANCE / METFORMINA CLORHIDRATO – GLIBENCLAMIDA.

Otorgada según Disposición N° 4848/01, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-004371-01-9.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: GLUCOVANCE 1000 mg – 5 mg.

Forma Farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Clasificación ATC: A 10 B

Indicaciones: Esta indicado 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.



6100

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Vías de Administración: ORAL

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Concentración: METFORMINA CLORHIDRATO (equivalente a 780 mg de Metformina base) 1000 mg, GLIBENCLAMIDA 5,00 mg.

Excipientes: Celulosa Microcristalina 113,00 mg, Povidona K30 40,00 mg, Croscarmelosa Sódica 28,00 mg, Estearato de Magnesio 9,00 mg, Opadry II 16,64 mg.

Envases/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO/PVC.

Origen del producto: SINTETICO

Presentación: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180 y 600 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para Uso Hospitalario Exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180 y 600 comprimidos recubiertos, siendo la última presentación para Uso Hospitalario Exclusivo.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de Conservación: Conservar en lugar seco a temperatura no superior a 30° C.

Condición de Expendio: VENTA BAJO RECETA

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: FRANCIA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: Merck Santé SAS,  
Centre de Production de Semoy, 2 rue de Pressoir Vert, Semoy, Francia.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Proyecto de Rótulos de fojas 281 a 283 y prospectos de fojas 236 a 280 a desglosar las fojas 281 y de fojas 236 a 250 las que forman parte de la presente disposición.

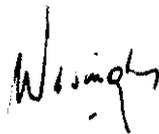
El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización N° 49.851.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C. titular del Certificado de Autorización N° 49.851, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... 08 SEP 2011

Expediente N° 1-0047-0000-005343-11-1

DISPOSICION N° 6100

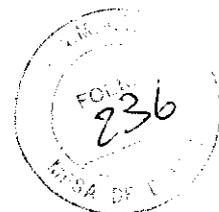
m.b.

  
**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

9

✓

6100



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**GLUCOVANCE 250 mg/ 1,25 mg**  
**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 250 mg/ 1,25 mg** contiene:

Metformina clorhidrato.....250 mg  
(Equivalente a 195 mg de Metformina base)  
Glibenclamida.....1,25 mg  
Celulosa microcristalina.....28,25 mg  
Povidona K30.....10,00 mg  
Croscarmelosa sódica.....7,00 mg  
Estearato de magnesio.....3,50 mg  
Opadry.....6,00 mg

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

Metformina clorhidrato.....500 mg  
(Equivalente a 390 mg de Metformina base)  
Glibenclamida.....2,50 mg  
Celulosa microcristalina.....56,50 mg  
Povidona K30.....20,00 mg  
Croscarmelosa sódica.....14,00 mg  
Estearato de magnesio.....7,00 mg  
Opadry.....12,00 mg

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

Metformina clorhidrato.....500 mg  
(Equivalente a 390 mg de Metformina base)  
Glibenclamida.....5,00 mg  
Celulosa microcristalina.....54,00 mg  
Povidona K30.....20,00 mg  
Croscarmelosa sódica.....14,00 mg  
Estearato de magnesio.....7,00 mg  
Opadry.....12,00 mg

May-11

Farm. VALERIA MAURO  
Co-Directora Técnica  
M. N. 14.025

1 de 15



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

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

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihiper glucemiante oral.

Grupo farmacoterapéutico: Biguanidas y sulfonamidas en combinación.

Código ATC: A10BD02

### **INDICACIONES**

- **Glucovance 250 mg/ 1,25 mg** está indicado en la terapia inicial en pacientes con diabetes tipo II cuando la dieta y el ejercicio no resultan adecuados para el control de la glucemia.
- **Glucovance 500 mg / 2,50 mg - Glucovance 500 mg / 5,00 mg y Glucovance 1000 mg / 5,00 mg** están indicados para el tratamiento de la diabetes tipo II en adultos:
  - como terapia de segunda línea cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con metformina o glibenclamida (u otra sulfonilurea) no brindan un adecuado control de la glucemia.
  - como reemplazo del tratamiento con metformina o glibenclamida en pacientes en los cuales la glucemia es estable y bien controlada.

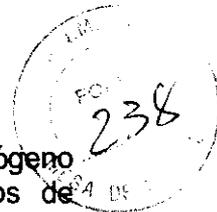
### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

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

La metformina puede actuar por medio de 3 mecanismos:

1. reduciendo la producción de glucosa hepática por inhibición de la gluconeogénesis y 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.

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 andiabético 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.

May-11

Farm. VALERIA MAURO  
Co-Directora Técnica  
M. N. 14.025

3 de 15



### **Metformina clorhidrato**

#### *Absorción*

Luego de una dosis oral de metformina, el  $T_{m\acute{a}x}$  es alcanzado en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg u 850 mg de metformina es aproximadamente 50-60% en individuos sanos. Luego de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en heces fue del 20-30%.

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

#### *Distribución:*

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. La metformina se distribuye en los eritrocitos. El pico en sangre es menor que el pico en plasma y aparecen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos representan probablemente un compartimento de distribución secundario. El volumen de distribución medio ( $V_d$ ) se encuentra en el rango 63 a 276 litros.

#### *Metabolismo*

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

#### *Eliminación*

El clearance renal de metformina es  $> 400 \text{ ml/min}$ , lo cual indica que la metformina es eliminada por filtración glomerular y secreción tubular. Luego de la administración oral, la vida media de eliminación terminal aparente es aproximadamente 6,5 horas.

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

### **Glibenclamida**

#### *Absorción*

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

#### *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.

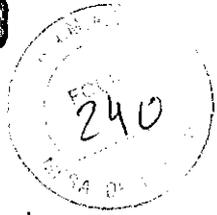
#### *Metabolismo*

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.

May-11

Farm. VALERIA MAURO  
Co-Directora Técnica  
M. N. 14.025

4 de 15



### Excreción

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

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

### Pacientes pediátricos

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

## **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

Para administración por vía oral.

Esta medicación sólo está indicada en pacientes adultos.

### Generalidades

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

### Tratamiento inicial

#### ***Terapia de primera línea:***

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

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

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

#### ***Terapia de segunda línea:***

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.

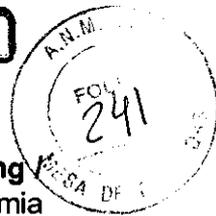
A modo de evitar una hipoglucemia, la dosis inicial no debe exceder las dosis diarias de glibenclamida (o la dosis equivalente de otra sulfonilurea) o de metformina que venía tomando el paciente.

#### ***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 primera línea:**

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

**Terapia de segunda línea:**

Se recomienda incrementar la dosis adicionando no más de 1 comprimido de **Glucoavance 500 mg / 2,5 mg** o **Glucoavance 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 **Glucoavance 500 mg / 2,5 mg** o **Glucoavance 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 Glucoavance 1000 mg/5 mg.

**Dosis máxima:**

La dosis máxima es de 2000 mg (metformina clorhidrato) / 20 mg (glibenclamida) diarios.

**Régimen de dosificación:**

El régimen de dosificación depende de la posología individual:

- Para dosis de 1 comprimido por día, administrar el comprimido por la mañana
- Para dosis de 2 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.

**Combinación con terapia de insulina:**

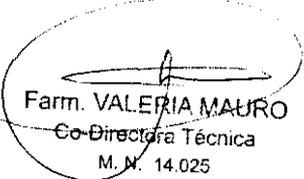
No hay datos clínicos disponibles sobre el uso concomitante de este producto con terapia de insulina.

**Pacientes de edad avanzada:**

La dosis de Glucoavance debe ser ajustada dependiendo de los parámetros de la función renal (comenzar con 1 comprimido de Glucoavance 500 mg/2,5 mg por día); es necesario realizar controles regulares de la función renal (ver sección Advertencias y Precauciones).

**Pacientes pediátricos**

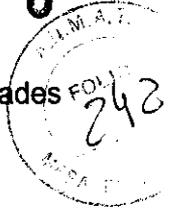
May-11



Farm. VALERIA MAURO  
Co-Directora Técnica  
M. N. 14.025

6 de 15

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



### CONTRAINDICACIONES:

Glucovance está no debe ser usado en caso de:

- Hipersensibilidad al clorhidrato de metformina, glibenclamida u otra sulfonilurea y sulfonamida, o a cualquiera de los excipientes
- Diabetes mellitus tipo I (diabetes insulino-dependiente), cetoacidosis, pre-coma diabético
- Falla o disfunción renal (clearance de creatinina < 60 ml/min)
- Condiciones agudas con potencial de alterar la función renal tales como: deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste iodados (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Enfermedad aguda o crónica que pueda causar hipoxia tisular, como por ejemplo falla respiratoria o cardíaca, infarto de miocardio reciente, shock.
- Cirugía mayor (ver sección Advertencias y Precauciones)
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Porfiria
- Lactancia
- En asociación con miconazol (ver sección Interacciones)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Acidosis láctica

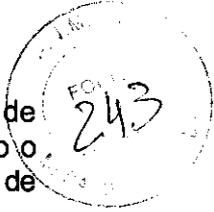
La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero seria (alta mortalidad en ausencia de pronto tratamiento) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina ocurrieron principalmente en pacientes diabéticos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

#### *Diagnóstico:*

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

#### Hipoglucemia

Debido a que Glucovance contiene una sulfonilurea, existe el riesgo de que los pacientes desarrollen un episodio de hipoglucemia. Luego de iniciado el tratamiento, un ajuste progresivo de la dosis puede prevenir el desarrollo de hipoglucemia. Este tratamiento solo puede ser 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 intenso, 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.

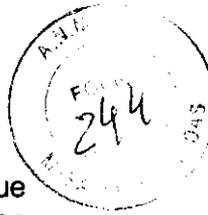
La cuidadosa elección de los pacientes y la dosis y las adecuadas instrucciones para el paciente son importantes para reducir el riesgo de episodios de hipoglucemia. Si el paciente presenta episodios repetidos de hipoglucemia, tanto severos como inadvertidos, se deben considerar otras opciones de tratamiento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

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.

Administración de materiales de contraste iodados:

La administración intravascular de materiales de contraste iodados en estudios radiológicos puede llevar a una falla renal. Dependiendo de la función renal, Glucovance debe ser discontinuado antes del estudio o al momento del mismo y no debe reiniciarse la toma hasta pasadas 48 hs del estudio, y solamente luego de que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre normal (ver sección Interacciones).

Cirugía:

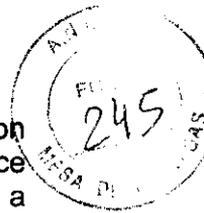
Ya que Glucovance contiene clorhidrato de metformina, debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía mayor y no debe restituirse hasta 48 horas después de la misma, y solamente si la función renal ha sido reevaluada y se encuentra normal.

Otras precauciones:

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

El ejercicio físico regular es tan necesario como tomar Glucovance.

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



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

#### Interacciones:

- *Combinaciones contraindicadas*

#### Relacionadas con glibenclamida

- *Miconazol (vía sistémica, gel tópico para mucosa oral)*

Aumenta el efecto hipoglucemiante con posibilidad de manifestaciones de hipoglucemia, incluso coma (ver sección Contraindicaciones).

#### Relacionadas con metformina

- *Materiales de contraste iodados*

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

- *Combinaciones no aconsejadas*

#### Relacionadas con las sulfonilureas

- *Alcohol*

Efecto antabuse (intolerancia al alcohol), notablemente para clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida.

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

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

- *Fenilbutazona (vía sistémica)*

Aumenta el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas (desplazamiento de las sulfonilureas de los sitios de unión a proteínas y/o disminución de su eliminación).

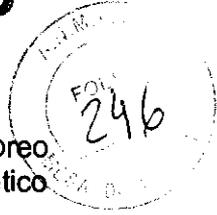
Preferentemente utilizar otro agente antiinflamatorio que exhiba menos interacciones o advertir al paciente e intensificar el auto-monitoreo; si es necesario, ajustar la dosis durante el tratamiento con el agente antiinflamatorio y una vez terminado el tratamiento con el mismo.

#### Relacionadas con glibenclamida

- *Bosentan*

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

#### Relacionadas con todos los agentes antidiabéticos



- *Danazol*

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

Relacionadas con metformina

- *Alcohol*

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  $\beta_2$*

Elevación de la glucosa en sangre debido a los agonistas  $\beta_2$ .

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

- *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (Ej. captopril, enalapril)*

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

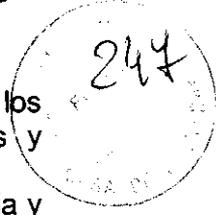
Relacionadas con metformina

- *Diuréticos*

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

Relacionadas con glibenclamida

- *Beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina y simpaticomiméticos*



Todos los beta-bloqueantes, la clonidina, la reserpina, la guanetidina y los simpaticomiméticos enmascaran algunos síntomas de hipoglucemia: palpitaciones y taquicardia.

La mayoría de los agentes beta-bloqueantes no 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.

- *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.

- *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.

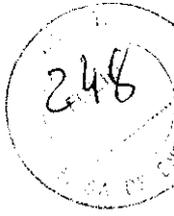
Riesgos relacionados con la metformina

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 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

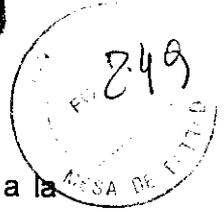
Son reversibles luego de la discontinuación del tratamiento.

*Raras:* Leucopenia, trombocitopenia

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

#### Alteraciones del sistema nervioso

*Comunes:* Trastornos del gusto



### 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 B<sub>12</sub> 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.

**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.**

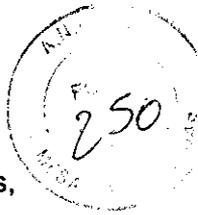
**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.**

May-11

Farm. VALERIA MAURO  
Co-Directora Técnica  
M/N. 14.025

14 de 15

6100



**PRESENTACIONES**

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

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 49.851

Elaborado en : MERCK SANTÉ s.a.s., Centre de production Semoy, 2 Rue du Pressoir Vert 45400, Semoy, Francia

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

Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

Aprobado por Disp. N° .....

Fuente: MasterSPC\_GLV\_4strengths\_V2.0\_2010March

May-11



15 de 15

6100



**PROYECTO DE RÓTULO**

**GLUCOVANCE 1000 mg/ 5,00 mg  
METFORMINA CLORHIDRATO / GLIBENCLAMIDA  
Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta

Industria Francesa

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**

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

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

**POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:** Ver Prospecto interno

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN**

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 49.851

Elaborado en : MERCK SANTÉ s.a.s., Centre de production Semoy, 2 Rue du Pressoir  
Vert 45400, Semoy, Francia

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

Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

**NOTA:** el mismo texto es válido para los envases conteniendo 20, 28, 50, 56, 60, 84, 90,  
100 y 120 comprimidos recubiertos, siendo las últimas dos de Uso Hospitalario Exclusivo

May-11

Farm. VALERIA MAURO  
Co-Directora Técnica  
M. N. 14.025