

Folleto Información ~~Médica~~ **Al Profesional**  
**GLUCOVANCE 1000 / 5**  
(Comprimidos recubiertos de glibenclamida y metformina HCl)

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

GLUCOVANCE 1000 mg/5 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de GLUCOVANCE 1000 mg/5 mg contiene 1000 mg de Metformina clorhidrato, equivalente a 780 mg de Metformina y 5 mg de Glibenclamida.

Excipientes: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, povidona K30, estearato de magnesio, lactosa monohidrato (ver sección 4.4), hipromelosa, dióxido de titanio, macrogol 4000.

3. FORMA FARMACÉUTICA

GLUCOVANCE 1000 mg/5 mg comprimidos recubiertos son de color blanco a grisáceo de forma ovalada, biconvexo, con un grabado de "1000" en un lado y "5" por el otro lado.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicación Terapéutica

Indicado como terapia de segunda línea cuando la dieta, el ejercicio y el tratamiento inicial con una sulfonilurea o metformina no permiten alcanzar un control glicémico adecuado en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.


4.2 Posología y Método de Administración

Administración oral.

Sólo para uso en adultos.

General:

Como todo agente hipoglicemiante, la dosificación debería ser adaptada según la respuesta metabólica individual (glicemia, HbA1c).

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
02 NOV 2009	
Nº Ref.	6246/09
Nº Registro:	7-17838/09
Firma Profesional:	

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

#### Inicio de Tratamiento:

El tratamiento debería iniciarse con una dosis del producto combinado equivalente a la dosis individual previa de Metformina y Glibenclamida; siendo la dosis gradualmente aumentada dependiendo de los resultados de los parámetros glicémicos.

#### Titulación de dosis

La dosificación debería ajustarse cada 2 o más semanas con incrementos **no mayores a 500 mg/2.5 mg** de ~~1 comprimido~~ de Metformina clorhidrato/Glibenclamida ~~500 mg/2.5 mg~~, dependiendo de los resultados de la glicemia.

Un aumento gradual en la dosificación puede ayudar a la intolerancia gastrointestinal y prevenir el inicio de la hipoglicemia.

Para pacientes ya tratados con una combinación de Metformina y Glibenclamida, 2 comprimidos de Metformina clorhidrato/Glibenclamida 500 mg/2.5 mg pueden reemplazarse por un comprimido de Glucovance 1000 mg/5 mg.

#### Dosis diaria máxima recomendada

La dosis diaria máxima recomendada es de 4 comprimidos de Glucovance 500 mg/2.5 mg o 2 comprimidos de Glucovance 1000 mg/5 mg.

#### Régimen de Dosificación

El régimen de dosificación depende de la posología individual que el médico le indica al paciente.

Los comprimidos deberían administrarse con las comidas. El régimen de dosificación debería ajustarse de acuerdo a los hábitos alimenticios individuales. Sin embargo, cualquier administración debe acompañarse con una comida con un contenido suficientemente alto de carbohidratos para prevenir el inicio de los episodios de hipoglicemia.

#### Combinación con terapia de insulina:

No hay datos clínicos disponibles en el uso concomitante de GLUCOVANCE con terapia de insulina.

#### Pacientes ancianos:

La dosificación de GLUCOVANCE se debe ajustar dependiendo de los parámetros de función renal (empezar con un comprimido de Glucovance 500 mg/2.5 mg); es necesario chequeos regulares de la función renal (ver sección 4.4).

#### Pacientes pediátricos:

Merck S.A.  
Dpto. Asuntos Regulatorios  
HMG-ktv / Mayo 2009

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

No se recomienda el uso de GLUCOVANCE en niños (ver sección 5.1).

#### 4.3 Contraindicaciones

Nunca se debe usar este producto en caso de:

- Hipersensibilidad a Metformina clorhidrato, Glibenclamida u otra sulfonilurea(s) y sulfonamida(s) o a cualquiera de sus excipientes;
- Diabetes tipo 1 (diabetes insulino dependiente) o si ha tenido una severa pérdida del control diabético, con coma pre-coma o cetosis (una condición causada por los llamados cuerpos cetónicos, acumulados en la sangre, la cual se presenta como aliento inusual, de olor frutoso);
- ~~Si está en tratamiento por problemas cardíacos, tiene problemas circulatorios graves o dificultades para respirar;~~
- Insuficiencia renal o disfunción renal (clearance de creatinina < 60 ml/min);
- Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal como deshidratación, infección severa, shock, administración intravascular de materiales de contraste yodado (ver sección 4.4 y sección 4.5);
- Enfermedad aguda o crónica que puede causar hipoxia tisular como insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto al miocardio reciente, shock;
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo;
- Porfiria;
- Lactancia;
- En asociación con Miconazol, aún en forma tópica (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

##### Acidosis láctica

La acidosis láctica es poco frecuente pero seria (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento rápido), puede ocurrir una complicación metabólica debido a la acumulación de Metformina. Han ocurrido casos de acidosis láctica en pacientes con Metformina, principalmente en pacientes diabéticos con una insuficiencia renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes escasamente controlada, cetosis, ayuno prolongado, alcoholismo, insuficiencia hepática y cualquier condición asociada a hipoxia.

##### *Diagnóstico:*

Debe considerarse el riesgo de acidosis láctica en los casos de signos no específicos como calambres musculares con trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia severa.

La acidosis láctica se caracteriza por disnea, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo, niveles de lactato plasmático sobre 5 mmol/l y un aumento del intervalo aniónico y de la proporción lactato/piruvato. Si se sospecha de una acidosis metabólica GLUCOVANCE

debiera discontinuarse inmediatamente y el paciente debiera hospitalizarse (ver sección 4.9).

## Hipoglicemia

Como contiene una sulfonilurea, GLUCOVANCE expone al paciente a un riesgo de inicio de episodios de hipoglicemia. Después del inicio del tratamiento, una titulación progresiva de la dosis puede prevenir el inicio de la hipoglicemia. Este tratamiento sólo debe ser prescrito si el paciente se adhiere a un programa alimenticio regular (incluyendo el desayuno). Es importante una regular ingesta de carbohidratos debido a que el riesgo de una hipoglicemia aumenta con una comida tardía e ingestas insuficientes o no balanceadas de carbohidratos. La hipoglicemia ocurre con mayor probabilidad en casos de una dieta restringida de calorías, después de un ejercicio intensivo o prolongado, cuando se ingiere alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglicémicos.

### *Diagnóstico:*

Los síntomas de hipoglicemia son: cefalea, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño, inquietud, agresión, problemas de concentración y reacción, depresión, confusión, defecto del habla, perturbaciones visuales, temblor, parálisis y parestesia, mareo, delirio, convulsiones, somnolencia, inconsciencia, respiración superficial y bradicardia. Debido a la contrarregulación causada por la hipoglicemia puede ocurrir sudoración, miedo, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina y arritmia. Estos síntomas tardíos pueden estar ausentes cuando la hipoglicemia se desarrolla lentamente, en casos de neuropatía autónoma o cuando el paciente ingiere agentes beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanidina o simpaticomiméticos.

### *Manejo de la hipoglicemia*

Los síntomas moderados de la hipoglicemia sin pérdida de conciencia ni manifestaciones neurológicas deben corregirse con la ingesta inmediata de azúcar. Se debe asegurar un ajuste de la dosificación y/o cambios de los patrones alimenticios. También son posibles reacciones hipoglicémicas severas asociadas con coma, convulsiones u otros signos neurológicos las que constituyen una emergencia médica, requiriendo tratamiento inmediato con glucosa intravenosa cuando se diagnostica o se sospecha la causa, antes de una hospitalización del paciente.

La selección cuidadosa del paciente y la dosificación e instrucciones adecuadas para el paciente son importantes para reducir el riesgo de episodios de hipoglicemia. Si el paciente sufre episodios repetidos de hipoglicemia, que pueden ser graves o asociados a un desconocimiento de la situación, se deben considerar otras opciones de tratamiento antidiabético en vez de GLUCOVANCE.

Factores que favorecen la hipoglicemia:

- Administración concomitante con alcohol, especialmente en ayunas,
- Negativa o (más común en pacientes ancianos) incapacidad del paciente para cooperar,
- Desnutrición, comidas irregulares, pérdida de comidas, ayuno o cambios en la dieta,
- Pobre equilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos,
- Insuficiencia renal,
- Insuficiencia hepática severa,
- Sobredosis de GLUCOVANCE,
- Ciertas perturbaciones endocrinas: hipotiroidismo, insuficiencia de la glándula suprarrenal ~~adrenal~~ y pituitaria,
- Administración concomitante de otras drogas (ver sección 4.5).

*Insuficiencia hepática y renal:*

La farmacocinética y/o farmacodinámica de GLUCOVANCE podrá modificarse en pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal severa. Si la hipoglicemia ocurre en estos pacientes, puede ser prolongada, y debe iniciarse un tratamiento apropiado.

*Información al paciente:*

Se debe explicar al paciente y su familia los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y tratamiento, así como sus condiciones predisponentes. Del mismo modo, el riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en caso de signos no específicos tales como calambres musculares acompañados de trastornos digestivos, dolor abdominal severo y astenia, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y coma.

En particular, el paciente debe ser informado de la importancia de adherirse a una dieta, siguiendo un programa de ejercicio físico regular y realizar controles periódicos de la glicemia.

Desequilibrio de azúcar en la sangre

En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se debe prever una terapia de insulina temporal en vez de este tratamiento.

Los síntomas de hiperglicemia son: ~~aumento de orina~~ **poliuria**, sed incontrolable y piel seca.

Función renal

Como la Metformina se excreta por vía renal, se recomienda que se determine el aclaramiento de creatinina y/o los niveles de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y después regularmente:

- Al menos una vez al año en pacientes con función renal normal,
- Al menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite normal superior y en pacientes ancianos.

La disminución de la función renal en pacientes ancianos es frecuente y asintomática. Se debe tener una precaución especial en los casos en que la función renal puede verse afectada, por ejemplo cuando se inicia una terapia antihipertensiva o una terapia diurética, y cuando se inicia una terapia con un fármaco antiinflamatorio no-esteroidal (AINE).

#### Administración de materiales de contraste yodados

La administración intravascular de materiales de contraste yodado en estudios radiológicos puede llevar a una insuficiencia renal. Dependiendo de la función renal, se debe discontinuar GLUCOVANCE 48 horas antes o al momento del examen y no debe reestablecerse hasta 48 horas después, y solamente si la función renal ha sido reevaluada y considerada normal (ver sección 4.3 y 4.5).

#### Uso concomitante de Glibenclamida con otros medicamentos

No se recomienda el uso concomitante de Glibenclamida con alcohol, fenilbutazona o danazol (ver sección 4.5).

#### Cirugía

Debido a que GLUCOVANCE contiene Metformina clorhidrato, se debe discontinuar GLUCOVANCE 48 horas antes de una cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural y no podrá reestablecerse antes de las 48 horas después de la cirugía o la reanudación de la alimentación oral y solamente si la función renal ha sido reevaluada y considerada normal.

#### Otras precauciones

Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida de calorías.

El ejercicio físico regular es tan necesario como ingerir GLUCOVANCE. Deben realizarse regularmente los exámenes de laboratorio usuales para el monitoreo de la diabetes (glicemia, HbA1c).

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede llevar a una anemia hemolítica. Como Glibenclamida pertenece a la clase química de las sulfonilureas, se recomienda tener precaución cuando se use GLUCOVANCE en pacientes con deficiencia de G6PD y se puede considerar una no sulfonilurea como alternativa.

Debido a que este medicamento contiene lactosa, está contraindicado en casos de galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa y galactosa o en casos de deficiencia de lactasa.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

##### Combinaciones contraindicadas

###### Relacionadas con glibenclamida

*Miconazol (vía sistémica, gel oromucosal):* Aumento del efecto hipoglicémico con posible aparición de manifestaciones hipoglicémicas, o incluso el coma (ver sección 4.3).

##### Combinaciones no recomendadas

###### Relacionadas con sulfonilurea(s)

###### *Alcohol:*

Efecto antabus (intolerancia al alcohol), en particular para clorpropamida, glibenclamida, glipizida, tolbutamida.

Aumento de la reacción hipoglicémica (inhibición de reacciones compensatorias), que pueden facilitar la aparición de un coma hipoglicémico (ver sección 4.4).

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

###### *Fenilbutazona (vía sistémica):*

Aumento del efecto hipoglicémico de sulfonilurea(s) (desplazamiento de sulfonilurea(s) de los sitios de unión de las proteínas y/o disminución de su eliminación). Utilizar de preferencia otro agente antiinflamatorio que presente menos interacciones, o bien advertir al paciente y que aumente su automonitoreo; si es necesario, ajustar la dosificación durante el tratamiento con el agente antiinflamatorio y luego de su retirada.

###### Relacionado con todos los agentes antidiabéticos

###### *Danazol:*

Si la combinación no se puede evitar, advierta al paciente y que aumente su automonitoreo de glucosa en la sangre. Posiblemente se tenga que ajustar la dosificación del tratamiento antidiabético durante el tratamiento con danazol y luego de su retirada.

###### Relacionado con metformina

###### *Alcohol:*

Aumenta el riesgo de acidosis láctica durante una intoxicación alcohólica aguda, particularmente en casos de ayuno (ver sección 4.4) o desnutrición e insuficiencia hepática. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y la ingesta de medicamentos que contengan alcohol.

##### Combinaciones que requieren precauciones

Merck S.A.  
Dpto. Asuntos Regulatorios  
HMG-ktv / Mayo 2009

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### Relacionada con todos los agentes antidiabéticos

#### *Clorpromazina:*

A altas dosis (100 mg al día de clorpromazina), aumento de la glucosa en la sangre (reducción en la liberación de insulina).

Precauciones para su uso: advierta al paciente y que aumente su automonitoreo de glucosa en la sangre. Posiblemente se tenga que ajustar la dosificación del tratamiento antidiabético durante el tratamiento con el neuroléptico y luego de su retirada.

#### *Corticosteroides (glucocorticoides) y tetracosactidos (vía local y sistémica):*

Elevación de la glucosa sanguínea, a veces acompañada por cetosis (disminución de la tolerancia a carbohidratos con corticosteroides).

Precauciones para su uso: advierta al paciente y que aumente su automonitoreo de glucosa en la sangre. Posiblemente se tenga que ajustar la dosificación del antidiabético durante el tratamiento con corticosteroides y luego de su retirada.

#### *Agonistas B<sub>2</sub>:*

Elevación de la glucosa en la sangre debido al agonista B<sub>2</sub>.

Precauciones para su uso: advierta al paciente, aumentar el monitoreo de la glucosa en la sangre y posiblemente se tenga que transferir a una terapia con insulina.

#### *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ej. Captopril, enalapril):*

Los inhibidores de la ECA podrían disminuir los niveles de glucosa en la sangre. Si es necesario, ajustar la dosificación de GLUCOVANCE durante la terapia con un inhibidor de la ECA y tras su suspensión.

### Relacionado con metformina

#### *Diuréticos:*

Acidosis láctica debido a la metformina provocado por cualquier insuficiencia renal funcional, relacionada con diuréticos y especialmente con los diuréticos de asa.

#### *Materiales de contraste yodados:*

La administración intravascular de materiales de contraste yodados puede llevar a una insuficiencia renal. Esto puede inducir la acumulación de metformina y puede exponer a la acidosis láctica. Dependiendo de la función renal, GLUCOVANCE debe discontinuarse 48 horas antes o en el momento del examen y no debe reestablecerse hasta 48 horas después, y solamente si la función renal ha sido reevaluada y considerada normal.

### Relacionado con glibenclamida

#### *Beta bloqueadores:*



Todos los beta bloqueadores enmascaran alguno de los síntomas de la hipoglicemia: palpitaciones y taquicardia; la mayoría de los beta bloqueadores no cardioselectivos aumentan la incidencia y severidad de la hipoglicemia.

Advierta al paciente y que aumente su automonitoreo de glucosa en la sangre, especialmente al inicio del tratamiento.

*Fluconazol:*

Aumenta la vida media de la sulfonilurea con posible aparición de manifestaciones hipoglicémicas.

Advierta al paciente y que aumente su automonitoreo de glucosa en la sangre y posiblemente se tenga que ajustar la dosificación del tratamiento antidiabético durante el tratamiento con fluconazol y luego de su retirada.

*Bosentán:*

Riesgo de disminución de efectos hipoglicémicos de la glibenclamida porque bosentán reduce la concentración plasmática de glibenclamida. Se informó un riesgo aumentado de elevación de enzimas hepáticas en pacientes que recibían concomitantemente glibenclamida y bosentán.

Advierta al paciente, aumente el monitoreo de la glicemia y de las enzimas hepáticas y, si es necesario, ajuste la dosificación del tratamiento antidiabético.

Otras interacciones: combinación a tener en cuenta:

Relacionado con glibenclamida

*Desmopresina:*

Reducción de la actividad antidiurética.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos preclínicos ni clínicos disponibles en embarazadas expuestas a GLUCOVANCE.

Riesgos relacionados con la diabetes

Cuando la diabetes (gestacional o permanente) está descontrolada, da lugar a un aumento en las anomalías congénitas y en la mortalidad perinatal. La diabetes debe ser controlada en lo posible durante el período de la concepción a fin de reducir el riesgo de anomalías congénitas.

Riesgos relacionados con metformina (ver sección 5.3)

Estudios con animales no han demostrado evidencia de actividad teratogénica. En ausencia de un efecto teratogénico en animales, hasta la fecha no se esperan malformaciones fetales en humanos, las sustancias que se conoce que causan malformaciones en humanos han demostrado ser teratogénicos en 2 especies en estudios bien conducidos con animales.

Estudios clínicos que involucraban una pequeña serie no han mostrado evidencia de malformación fetal directamente relacionado con metformina.

#### Riesgos relacionados con glibenclamida (ver sección 5.3)

Estudios con animales no han demostrado evidencia de actividad teratogénica. En ausencia de un efecto teratogénico en animales, hasta la fecha no se esperan malformaciones fetales en humanos, las sustancias que se conoce que causan malformaciones en humanos han demostrado ser teratogénicos en 2 especies en estudios bien conducidos con animales.

Actualmente, en la práctica clínica, no existen datos relevantes sobre los cuales basar una evaluación de posibles malformaciones o ~~fitotoxicidad~~ **fetotoxicidad** debido a glibenclamida cuando se administra durante el embarazo.

#### Manejo

Un control adecuado de la glucosa en la sangre permite que el embarazo proceda normalmente en esta categoría de pacientes. No debe usarse GLUCOVANCE para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo.

Es fundamental utilizar insulina para lograr un control adecuado de la glucosa en la sangre. Se recomienda que la paciente se cambie de la terapia antidiabética oral a insulina tan pronto como planea quedar embarazada o si el embarazo está expuesto a este medicamento. Se recomienda un monitoreo de glucosa en la sangre del neonato.

#### Lactancia

La metformina se excreta por la leche en ratas lactantes. En humanos, en la ausencia de datos relativos al paso de metformina y glibenclamida a la leche materna, y teniendo en cuenta el riesgo de hipoglicemia neonatal, GLUCOVANCE está contraindicado en el caso de lactancia materna.

#### 4.7 Efectos en la habilidad de manejar y usar máquinas

Los pacientes deben ser alertados de los síntomas de hipoglicemia y deben ser informados de actuar con cautela al conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Efectos adversos

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir bajo tratamiento con GLUCOVANCE. Las frecuencias se definen como sigue:

Muy común:  $\geq 1/10$

Común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$

No común:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$

Merck S.A.  
Dpto. Asuntos Regulatorios  
HMG-ktv / Mayo 2009

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

Raro:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$

Muy raro:  $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

En cada grupo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Investigaciones:

*No común:* Aumento medio a moderado de las concentraciones séricas de urea y creatinina.

*Muy raro:* Hiponatremia.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:

Estos son reversibles tras la suspensión del tratamiento.

*Raro:* Leucopenia, trombocitopenia.

*Muy raro:* Agranulocitosis, anemia hemolítica, aplasia medular y pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso:

*Común:* Trastornos del gusto.

Trastornos oculares:

Pueden ocurrir alteraciones visuales transitorias al inicio del tratamiento debido a una disminución en los niveles de glicemia.

Trastornos gastrointestinales:

*Muy común:* Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito. Estos efectos adversos se producen con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda administrar GLUCOVANCE en 2 ó 3 dosis diarias. Un aumento lento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos cutáneos y de tejidos subcutáneos:

*Raro:* Reacciones cutáneas como prurito, urticaria, rash maculopapular.

*Muy raro:* Angitis alérgica visceral o cutánea, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilización, urticaria evolucionando a shock.

Puede ocurrir una reacción cruzada con sulfonamida(s) y sus derivados.

Trastornos metabólicos y nutricionales:

Hipoglicemia (ver sección 4.4).

*No común:* Crisis de porfiria hepática y porfiria cutánea.

*Muy raro:* Acidosis láctica (ver sección 4.4).

Disminución de la absorción de vitamina B<sub>12</sub> con disminución de los niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina. Consideraciones de esta etiología se recomienda si el paciente presenta anemia megaloblástica.

Reacciones tipo disulfiram con la ingesta de alcohol.

Trastornos hepatobiliares:

*Muy raro:* Alteraciones en los exámenes de función hepática o hepatitis que requiere suspensión del tratamiento.

#### 4.9 Sobredosificación

La sobredosificación puede precipitar una hipoglicemia debido a la presencia de la sulfonilurea (ver sección 4.4).

Una alta sobredosis o la existencia de factores de riesgo concomitantes pueden llevar a una acidosis láctica debido a la presencia de metformina (ver sección 4.4). La acidosis láctica es una emergencia médica y debe tratarse en un hospital. El tratamiento más efectivo es remover el lactato y la metformina mediante hemodiálisis.

El aclaramiento plasmático de glibenclamida podría ser prolongado en pacientes que sufren de enfermedad hepática.

Debido a que glibenclamida se une ampliamente a proteínas, no se elimina por diálisis.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Biguanidas y sulfonamida(s) asociadas.

La metformina puede actuar por 3 mecanismos:

- (1) reduciendo la producción de glucosa hepática inhibiendo la gluconeogénesis y la glicogenólisis
- (2) en el músculo, aumentando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización
- (3) y retrasando la absorción intestinal de glucosa.

La metformina estimula la síntesis de glicógeno intracelular actuando sobre la glicógeno sintetasa. Metformina aumenta la capacidad de transporte de todo tipo de transportadores de glucosa de membrana (GLUT).

En humanos, independiente de su acción sobre la glicemia, metformina tiene efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Esto se ha demostrado a dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados de mediano o largo plazo: metformina disminuye los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. En ensayos clínicos realizados hasta ahora con una terapia combinada de metformina y glibenclamida, no han demostrado estos efectos favorables sobre el metabolismo lipídico.

Glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación con una mediana vida media: produce una disminución aguda de la glucosa en la sangre estimulando la liberación de

insulina por el páncreas, este efecto depende de la presencia de las células beta funcionantes en los islotes de Langerhans.

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

La administración de glibenclamida en diabéticos produce un aumento en la respuesta de estimulación de insulina postpandrial. El aumento de la respuesta postpandrial en la insulina y la secreción del péptido C persisten después de al menos 6 meses de tratamiento.

Metformina y glibenclamida tienen distintos mecanismos y sitios de acción, pero sus acciones son complementarias. Glibenclamida estimula el páncreas para secretar insulina, mientras que metformina disminuye la resistencia a la insulina de las células actuando sobre la sensibilidad periférica (músculo esquelético) y hepática a la insulina.

Los resultados de ensayos clínicos controlados, doble ciego frente a productos de referencia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados por monoterapia con metformina o glibenclamida combinado con dieta y ejercicio, han demostrado que la combinación tuvo un efecto aditivo sobre la regulación de glucosa.

**Pacientes pediátricos:**

En un estudio clínico, doble ciego, controlado activamente, de 26 semanas de duración, realizado en 167 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 9 y 16 años con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con dieta y ejercicio, con o sin un tratamiento antidiabético oral, una combinación de metformina clorhidrato 250 mg y glibenclamida 1.25 mg no mostró ser más efectiva que metformina clorhidrato o glibenclamida en reducir HbA1c de la línea base. Por lo tanto, no debe usarse GLUCOVANCE en pacientes pediátricos.

## 5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Relacionados con la combinación

La biodisponibilidad de la combinación de metformina y glibenclamida es similar a la observada cuando un comprimido de metformina y un comprimido de glibenclamida se administran simultáneamente. La biodisponibilidad de metformina combinada no se ve afectada por la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad de glibenclamida combinada no se ve afectada por la ingesta de alimentos, pero la velocidad de absorción de glibenclamida aumenta con los alimentos.

Relacionadas con metformina

*Absorción:*

Después de una dosis oral de metformina, el  $T_{max}$  se alcanza en 2.5 horas. La biodisponibilidad absoluta de 500 mg u 850 mg de un comprimido de metformina es aproximadamente de 50-60% en sujetos sanos. Después de una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue de 20-30%.

Merck S.A.  
Dpto. Asuntos Regulatorios  
HMG-ktv / Mayo 2009

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Después de una administración oral, la absorción de metformina es saturable e incompleta. Se asume que la farmacocinética de la absorción de metformina no es lineal. A los esquemas de dosificación y dosis usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio se alcanzan dentro de 24 a 48 horas y generalmente son menores de 1 mcg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no excedieron los 4 mcg/ml, incluso a dosis máximas.

*Distribución:*

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se divide dentro de los eritrocitos. La concentración máxima en sangre es más bajo que en plasma y aparecen aproximadamente al mismo tiempo. Los glóbulos rojos probablemente representen un compartimiento de distribución secundario. El volumen medio de distribución  $V_d$  varía de 63 a 276 l.

*Metabolismo:*

Metformina se excreta inalterado por la orina. En humanos no se han identificado metabolitos.

*Eliminación:*

El aclaramiento renal de la metformina es  $> 400$  ml/min, indicando que la metformina se elimina por filtración glomerular y secreción tubular. Tras una dosis oral, la vida media de eliminación aparente es de aproximadamente 6.5 horas.

Cuando la función renal está alterada, el aclaramiento renal disminuye en proporción a la de la creatinina y por lo tanto, la vida media de eliminación se prolonga, lo que lleva a un aumento de los niveles plasmáticos de metformina.

Relacionados con glibenclamida

*Absorción:*

Glibenclamida se absorbe muy fácilmente ( $> 95\%$ ) tras la administración oral. La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 4 horas.

*Distribución:*

Glibenclamida se une ampliamente a la albúmina plasmática (99%), lo que podría explicar algunas interacciones medicamentosas.

*Metabolismo:*

Glibenclamida se metaboliza completamente en el hígado en dos metabolitos. La insuficiencia hepatocelular disminuye el metabolismo de glibenclamida y disminuye considerablemente su excreción.

#### *Excreción:*

Glibenclamida se excreta en forma de metabolitos por vía biliar (60%) y urinaria (40%), su eliminación se completa dentro de 45 a 72 horas. Su vida media de eliminación es de 4 a 11 horas.

La excreción biliar de los metabolitos aumenta en casos de insuficiencia renal, en función a la gravedad del daño renal hasta un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min. Por lo tanto, la eliminación de glibenclamida no se ve afectada por la insuficiencia renal mientras que el aclaramiento de creatinina se mantenga por sobre los 30 ml/min.

#### Pacientes pediátricos

No hubo diferencias en la farmacocinética de glibenclamida y metformina entre pacientes pediátricos y adultos sanos de igual peso y sexo.

#### 5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se han realizado estudios preclínicos en el producto combinado. La evaluación preclínica de los componentes metformina y glibenclamida no reveló un riesgo especial para los seres humanos basado en estudios convencionales de toxicidad, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Estudios con animales de metformina y glibenclamida no indicaron efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, desarrollo postnatal o el parto (ver sección 4.6).

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Vida útil

≈ 2 años

### 6.2 Precauciones especiales de almacenamiento

Este medicamento no requiere ninguna condición especial de almacenamiento.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**