FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLUCOVANCE 250/1,25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

GLUCOVANCE®

Comprimidos recubiertos de glibenclamida y metformina clorhidrato

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
22 NOV 2016
N° Ref.: MT787130/16
N° Registro: F-9765/11
Firma Profesional:

COMPOSICIÓN

Glucovance 1,25 mg / 250 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Metformina clorhidrato.....250,0 mg
Glibenclamida.....1,25 mg

Excipientes: *Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario*

Glucovance 2,5 mg / 500 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Metformina clorhidrato.....500,0 mg
Glibenclamida.....2,5 mg

Excipientes: *Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario*

Glucovance 5 mg / 500 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Metformina clorhidrato.....500,0 mg
Glibenclamida.....5,0 mg

Excipientes: *Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario*

Glucovance 5 mg / 1000 mg
Cada comprimido recubierto contiene:
Metformina clorhidrato.....1000,0 mg
Glibenclamida.....5,0 mg

Excipientes: *Incluir listado cualitativo de acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario*

GLUCOVANCE combina glibenclamida y metformina clorhidrato, dos agentes antihiperglicemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Glibenclamida parece reducir la glicemia en forma aguda al estimular la liberación de insulina por el páncreas, efecto que depende de las células beta funcional en los islotes pancreáticos. El mecanismo mediante el cual glibenclamida reduce la glicemia durante la administración a largo plazo aún no se ha establecido claramente. Mediante la administración crónica en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto reductor de la glicemia persiste, a pesar de una disminución gradual en la respuesta secretoria de insulina a la droga. Efectos extrapancreáticos pueden estar involucrados en el mecanismo de acción de las drogas hipoglicemiantes sulfonilureicas orales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GLUCOVANCE 250/1,25 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Metformina clorhidrato es un agente antihiperglicemiante que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, reduciendo la glucosa plasmática basal y postprandial. Metformina clorhidrato reduce la producción hepática de glucosa, reduce la absorción intestinal de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina aumentando la captación y utilización periférica de glucosa.

Farmacocinética
Absorción y biodisponibilidad
GLUCOVANCE
En estudios de biodisponibilidad de GLUCOVANCE 2,5 mg/500 mg y 5 mg/500 mg, el área media bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (AUC) para el componente glibenclamida fue de 18% y 7%, respectivamente, mayor que Glibenclamida co-administrado con metformina. Por lo tanto, el componente glibenclamida de GLUCOVANCE no es bioequivalente a la glibenclamida co-administrada con metformina. El componente metformina de GLUCOVANCE es bioequivalente a metformina coadministrada con glibenclamida.

Luego de la administración de un comprimido de GLUCOVANCE de 5 mg/500 mg con una solución de glucosa al 20% o una solución de glucosa al 20% con comida, no se observaron efectos de la comida sobre el C_{max}, pero sí un efecto leve de la comida sobre el AUC del componente glibenclamida. El T_{max} del componente glibenclamida se acortó de 7,5 a 2,75 horas con la comida, en comparación con un comprimido de la misma dosificación administrado en ayuno con una solución de glucosa al 20%. La significancia clínica de un T_{max} más precoz para glibenclamida luego de la ingestión de comida se desconoce. El efecto de la comida sobre la farmacocinética del componente metformina fue indeterminado.

Glibenclamida
Estudios de dosis única con comprimidos Glibenclamida en sujetos normales demostraron una absorción significativa de glibenclamida en una hora, niveles peak de la droga aproximadamente a las cuatro horas y niveles bajos pero detectables a las veinticuatro horas. Los niveles séricos medios de glibenclamida, como se reflejan por las áreas bajo la curva de concentración sérica-tiempo, aumentan en proporción a los aumentos correspondientes en la dosis. No se ha establecido bioequivalencia entre GLUCOVANCE y productos con glibenclamida como componente único.

Metformina clorhidrato
La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina clorhidrato administrada en ayuno es de aproximadamente 50-60%. Estudios con dosis orales únicas de comprimidos de metformina de 500 y 1500 mg, y de 850 y 2550 mg, indican que no existe proporcionalidad de la dosis al aumentar las dosis, lo cual se debe a una reducción en la absorción más que a una alteración en la eliminación. La comida reduce el grado de absorción de metformina y la retarda levemente, como se muestra mediante una concentración peak 40% menor y un AUC 25% menor en el plasma y una prolongación de 35 minutos en el tiempo para alcanzar la concentración peak luego de la administración de un comprimido único de 850 mg de metformina con comida, en comparación con un comprimido de la misma dosificación administrado en ayuno. La relevancia clínica de estas reducciones se desconoce.

Distribución
Glibenclamida
Las drogas sulfonilureicas se ligan extensivamente a las proteínas séricas. El desplazamiento de las regiones de unión a proteínas mediante otras drogas puede producir un aumento en la acción hipoglicemiante. *In vitro*, la unión a proteína exhibida por glibenclamida es predominantemente no-

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

iónica, mientras que las de otras sulfonilureas (clorpropamida, tolbutamida, tolazamida) es predominantemente iónica. Las drogas acídicas como fenilbutazona, warfarina y salicilatos desplazan a las sulfonilureas de unión no-iónica de las proteínas séricas en mayor grado que glibenclamida de unión no-iónica. No se ha demostrado que esta diferencia en la unión a proteínas produzca menos interacciones droga-droga con los comprimidos de glibenclamida en el uso clínico.

Metformina clorhidrato

El volumen de distribución aparente (V/F) de metformina luego de la administración de dosis orales únicas de 850 mg es de 654±358 L. La unión de metformina a proteínas plasmáticas es insignificante. Metformina se divide en eritrocitos, probablemente en función del tiempo. Con las dosis clínicas y esquemas de dosificación usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas de estado estable de metformina se alcanzan a las 24-48 horas y generalmente son < 1 g/mL. Durante estudios clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron los 5 μg/mL, incluso con las dosis máximas.

Metabolismo y eliminación

Glibenclamida

La reducción de glibenclamida en el suero de individuos sanos normales es bifásica; la vida media terminal es aproximadamente 10 horas. El principal metabolito de glibenclamida es el derivado 4-trans-hidroxi. Un segundo metabolito, el derivado 3-cis-hidroxi, también ocurre. Estos metabolitos probablemente no contribuyen con acción hipoglicemiante significativa en humanos, ya que son sólo débilmente activos (1/400 y 1/40 tan activos, respectivamente, como glibenclamida) en conejos. Glibenclamida es excretada en forma de metabolitos en la bilis y la orina, aproximadamente un 50% por cada ruta. Esta vía excretoria dual es cualitativamente diferente a la de otras sulfonilureas, las cuales son excretadas principalmente en la orina.

Metformina clorhidrato

Los estudios de dosis intravenosas únicas en sujetos normales demuestran que metformina es excretada sin modificación en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni tampoco excreción biliar. El aclaramiento renal (ver **Tabla 1**) es aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo cual indica que la secreción tubular es la principal ruta de eliminación de metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida es eliminada vía ruta 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 que sugiere que la masa eritrocítica puede ser un compartimento de distribución.

Poblaciones especiales

Pacientes con diabetes tipo 2

Estudios de dosis múltiples con glibenclamida en pacientes con diabetes tipo 2 muestran curvas de concentración de droga-tiempo similares a los estudios de dosis únicas, lo que indica la ausencia de acumulación en depósitos tisulares.

En presencia de función renal normal, no existen diferencias entre la farmacocinética de dosis única o múltiple de metformina entre pacientes con diabetes tipo 2 y sujetos normales (ver **Tabla 1**), ni tampoco se produce acumulación de metformina en ninguno de los dos grupos con las dosis clínicas usuales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática para glibenclamida o metformina.

Insuficiencia renal
No existe información disponible sobre la farmacocinética de glibenclamida en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes con función renal disminuida (en base a aclaramiento de creatinina), la vida media plasmática y sanguínea de metformina se prolonga y el aclaramiento renal se reduce en proporción a la reducción en el aclaramiento de creatinina (ver **Tabla 1**; ver también **ADVERTENCIAS**).

Geriatría
No existe información sobre la farmacocinética de glibenclamida en pacientes ancianos.

Datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de metformina en sujetos ancianos sanos sugieren que el aclaramiento plasmático total se reduce, la vida media se prolonga y el C_{max} aumenta, en comparación con sujetos jóvenes sanos. A partir de estos datos, parece ser que el cambio en la farmacocinética de metformina con el envejecimiento se produciría principalmente por un cambio en la función renal (ver **Tabla 1**). El tratamiento con metformina no debiera iniciarse en pacientes ≥ 80 años de edad, a menos que la medición del aclaramiento de creatinina demuestre que la función renal no ha disminuido.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos medios (±DS) seleccionados luego de dosis orales únicas o múltiples de metformina

Grupos de sujetos: Dosis de metformina[a] (cantidad de sujetos)	**C_{max} (µg/mL)**	**T_{max} (hrs)**	**Aclaramiento renal (mL/min)**
Adultos no diabéticos, sanos:			
500 mg DU[d] (24)	1,03 (±0,33)	2,75 (±0,81)	600 (±132)
850 mg DU (74)[e]	1,60 (±0,38)	2,64 (±0,82)	552 (±139)
850 mg t.i.d por 19 dosis[f] (9)	2,01 (±0,42)	1,79 (±0,94)	642 (±173)
Adultos con diabetes tipo 2:			
850 mg DU (23)	1,48 (±0,5)	3,32 (±1,08)	491 (±138)
850 mg t.i.d. por 19 dosis[f] (9)	1,90 (±0,62)	2,01 (±1,22)	550 (±160)
Ancianos[8], no diabéticos, sanos:			
850 mg DU (12)	2,45 (±0,70)	2,71 (±1,05)	412 (±98)
Adultos con insuficiencia renal: 850 mg DU			
Leve (CL_{cr}[h] 61-90 mL/min) (5)	1,86 (±0,52)	3,20 (±0,45)	384 (±122)
Moderada (CL_{cr} 31-60 mL/min) (4)	4,12 (±1,83)	3,75 (±0,50)	108 (±57)
Severa (CL_{cr} 10-30 mL/min) (6)	3,93 (±0,92)	4,01 (±1,10)	130 (±90)

[a] Todas las dosis administradas en ayuno, excepto las primeras 18 dosis de los estudios de dosis múltiples
[b] Concentración plasmática peak
[c] Tiempo hasta concentración plasmática peak
[d] DU: dosis única

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

[e] Resultados combinados (medias promedio) de cinco estudios: edad media 32 años (rango 23-59 años)
[f] Estudio cinético realizado luego de dosis 19, en ayuno
[g] Sujetos ancianos, edad media 71 años (rango 65-81 años)
[h] CL_{cr}: aclaramiento de creatinina normalizado a área de superficie corporal de 1,73 m^2

Pediatría
No hubo diferencias en la farmacocinética de glibenclamida y metformina entre pacientes pediátricos y adultos sanos con peso-y género similares.

Raza
No existe información disponible sobre diferencias en la farmacocinética de glibenclamida según la raza.
No se han realizado estudios sobre los parámetros farmacocinéticos de metformina según la raza. En estudios clínicos controlados de metformina en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiperglicemiante fue comparable en blancos (n=249), negros (n=51) e hispanos (n=24).

Estudios clínicos
Terapia inicial
En un estudio clínico de 20 semanas, doble ciego, multicéntrico, realizado en EE.UU., se aleatorizó un total de 806 pacientes con diabetes tipo 2, cuya hiperglicemia no era controlada adecuadamente con dieta y ejercicio (glucosa plasmática en ayuno basal [GPA] < 240 mg/dL, hemoglobina basal A_{1c} [HbA_{1c}] entre 7% y 11%) para recibir una terapia inicial con placebo, 2,5 mg de glibenclamida, 500 mg de metformina, GLUCOVANCE 1,25 mg/250 mg o GLUCOVANCE 2,5 mg/500 mg. Luego de cuatro semanas, la dosis se aumentó progresivamente (hasta la visita de la octava semana) hasta un máximo de cuatro comprimidos diarios para alcanzar una GPA meta de 126 mg/dL. Los datos del estudio a las 20 semanas se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Estudio controlado con placebo y droga activa de GLUCOVANCE como terapia inicial: resumen de los datos del estudio a las 20 semanas

	Placebo	**Glibenclamida 2,5 mg**	**Metformina 500 mg**	**GLUCOVANCE 1,25 mg/250 mg**	**GLUCOVANCE 2,5 mg/500 mg**
Dosis media final	0 mg	5,3 mg	1317 mg	2,78 mg/557 mg	4,1 mg/824 mg
Hemoglobina A_{1c}	n = 147	n = 142	n = 141	n = 149	n = 152
Media basal (%)	8,14	8,14	8,23	8,22	8,20
Cambio medio de valor basal	-0,21	-1,24	-1,03	-1,48	-1,53
Diferencia de placebo		-1,02	-0,82	-1,26[a]	-1,31[a]
Diferencia de glibenclamida				-0,24[b]	-0,29[b]
Diferencia de metformina				-0,44[b]	-0,49[b]
Glucosa plasmática en ayuno	n = 159	n = 158	n = 156	n = 153	n = 154
GPA media basal (mg/dL)	177,2	178,9	175,1	178	176,6
Cambio medio de valor basal	4,6	-35,7	-21,2	-41,5	-40,1
Diferencia de placebo		-40,3	-25,8	-46,1[a]	-44,7[a]
Diferencia de glibenclamida				-5,8[c]	-4,5[c]
Diferencia de metformina				-20,3[c]	-18,9[c]
Cambio medio en peso corporal de valor basal	-0,7 kg	+1,7 kg	-0,6 kg	+1,4 kg	+1,9 kg
Distribución final de HbA_{1c} (%)	n = 147	n = 142	n = 141	n = 149	n = 152
< 7%	19,7%	59,9%	50,4%	66,4%	71,7%
≥ 7% y < 8%	37,4%	26,1%	29,8%	25,5%	19,1%

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

≥ 8%	42,9%	14,1%	19,9%	8,1%	9,2%

[a] p < 0,001
[b] p < 0,05
[c] p = NS

El tratamiento con GLUCOVANCE produjo una reducción significativamente mayor en HbA_{1c} y en la glucosa plasmática postprandial (GPP) en comparación con glibenclamida, metformina o placebo. Además, la terapia con GLUCOVANCE produjo una mayor reducción en la GPA en comparación con glibenclamida, metformina o placebo, pero las diferencias con glibenclamida y metformina no alcanzaron significancia estadística.

Los cambios en el perfil lipídico asociado al tratamiento con GLUCOVANCE fueron similares a los observados con glibenclamida, metformina y placebo.

El estudio doble ciego, controlado con placebo, descrito anteriormente restringió la inclusión a pacientes con HbA_{1c} < 11% o GPA < 240 mg/dL. Los pacientes no idóneos para el primer estudio porque presentaban valores de HbA_{1c} y/o GPA que excedían estos límites fueron tratados directamente con GLUCOVANCE 2,5 mg/500 mg en un protocolo no controlado y abierto. En este estudio, tres pacientes de un total de 173 (1,7%) discontinuaron el tratamiento, debido a una respuesta terapéutica inadecuada. En el grupo de 144 pacientes que completaron las 26 semanas de tratamientos, la HbA_{1c} media se redujo en comparación con el valor basal de 10,6% a 7,1%. La GPA media basal fue de 283 mg/dL y se redujo a 164 y 161 mg/dL luego de 2 y 26 semanas, respectivamente. La dosis titulada media final de GLUCOVANCE fue de 7,85 mg/1569 mg (equivalente a aproximadamente tres comprimidos de GLUCOVANCE 2,5 mg/500 mg diarios).

Terapia de segunda línea

En un estudio clínico de 16 semanas, doble ciego, controlado con droga activa, realizado en EE.UU., un total de 639 pacientes con diabetes tipo 2, inadecuadamente controlada (HbA_{1c} media basal 9,5%, GPA media basal 213 mg/dL) y tratados con al menos la mitad de la dosis máxima de una sulfonilurea (por ej., glibenclamida 10 mg, glipizida 20 mg) fueron aleatorizados para recibir glibenclamida (dosis fija, 20 mg), metformina (500 mg), GLUCOVANCE 2,5 mg/500 mg o GLUCOVANCE 5 mg/500 mg. Las dosis de metformina y GLUCOVANCE fueron tituladas hasta un máximo de cuatro comprimidos diarios para alcanzar una GPA < 140 mg/dL. Los datos del estudio en la semana 16 se resumen en la **Tabla 3**.

Tabla 3: GLUCOVANCE como terapia de segunda línea: resumen de datos de estudio a las 16 semanas

	Glibenclamida 5 mg	**Metformina 500 mg**	**GLUCOVANCE 2,5 mg/500 mg**	**GLUCOVANCE 5 mg/500 mg**
Dosis media final	20 mg	1840 mg	8,8 mg/1760 mg	17 mg/1740 mg
Hemoglobina A_{1c}	n = 158	n = 142	n = 154	n = 159
Media basal (%)	9,63	9,51	9,43	9,44
Media final	9,61	9,82	7,92	7,91
Diferencia de glibenclamida			-1,69[b]	-1,70[a]
Diferencia de metformina			-1,90[b]	-1,91[a]
Glucosa plasmática en ayuno	n = 163	n = 152	n = 160	n = 160
GPA media basal (mg/dL)	218,4	213,4	212,2	210,2
Media final	221,0	233,8	169,6	161,1
Diferencia de glibenclamida			-51,3[a]	-59,9[a]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Diferencia de metformina			-64,2[a]	-72,7[a]
Cambio medio en peso corporal de valor basal	+0,43 kg	-2,76 kg	+0,75 kg	+0,47 kg
Distribución final de HbA_{1c} (%)	n = 158	n = 142	n = 154	n = 159
< 7%	2,5%	2,8%	24,7%	22,6%
≥ 7% y < 8%	9,5%	11,3%	33,1%	37,1%
≥ 8%	88%	85,9%	42,2%	40,3%

[a] p < 0,001

Luego de 16 semanas, no se observaron cambios significativos en la HbA_{1c} media en pacientes asignados a glibenclamida o a metformina. El tratamiento con GLUCOVANCE en dosis de hasta 20 mg/2000 mg diarios produjo una reducción significativa en HbA_{1c}, GPA y GPP comparado con glibenclamida o metformina en monoterapia.

INDICACIONES Y USO

GLUCOVANCE está 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 tipo 2.

CONTRAINDICACIONES

GLUCOVANCE ~~(comprimidos de glibenclamida y metformina HCl) está contraindicada en pacientes con:~~ no debe usarse en caso de:

1. Hipersensibilidad conocida a metformina clorhidrato, glibenclamida u otra sulfonilurea y sulfonamida o a ~~cualquiera~~ alguno de los excipientes.

2. ~~Cetoacidosis diabética~~ Cualquier tipo de acidosis metabólica (como acidosis láctica, cetoacidosis diabética), pre coma diabético.

3. Enfermedad (especialmente enfermedad aguda o empeoramiento ~~agravamiento o~~ de enfermedades crónicas capaz de causar ~~que pueda producir~~ hipoxia tisular ~~tales como~~ insuficiencia cardiaca congestiva inestable, ~~o insuficiencia~~ falla respiratoria, infarto al miocardio reciente, colapso cardiovascular (shock) ~~o shock.~~

4. Insuficiencia renal o disfunción renal (depuración de creatinina < 60 ml/min)

5. Condiciones agudas ~~críticas~~ con potencial de alterar la función renal, tales como deshidratación, infección ~~severa~~ grave, colapso cardiovascular (shock)

6. Insuficiencia hepática, intoxicación aguda por alcohol ~~alcohólica aguda,~~ alcoholismo.

7. Porfiria

8. ~~Glucovance está contraindicado durante la~~ Lactancia.

9. ~~Junto~~ En asociación con miconazol (VER INTERACCIONES)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

10. Glucovance no debe ser usado para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo.

La administración intravascular de medios de contraste yodados en exploraciones radio-diagnósticas puede conducir a una insuficiencia renal. Esto puede inducir la acumulación de metformina y puede exponer una acidosis láctica. Por lo tanto, dependiendo de la función renal, se debe suspender Glucovance 48 horas antes de la prueba o desde el momento de la prueba y no puede reanudarse hasta 48 horas después, y sólo después que la función renal haya sido re-evaluada y se obtenga un resultado normal.
Glucovance se debe suspender 48 horas antes de una cirugía mayor electiva y no puede reanudarse hasta 48 horas después y sólo después que la función renal haya sido re-evaluada y el resultado sea normal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Metformina clorhidrato

Acidosis láctica
La acidosis láctica es una enfermedad muy rara ~~poco frecuente,~~ pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento rápido) ~~complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica en pacientes que recibían metformina se han producido principalmente en pacientes diabéticos con severa insuficiencia renal o agravamiento agudo de la función renal. Es posible, y recomendado que la incidencia de acidosis láctica puede reducirse evaluando también otros~~. Los factores de riesgo ~~asociados~~ incluyen, ~~como la~~ diabetes mal controlada, la cetosis, el ayuno prolongado, ~~deshidratación (severa diarrea o vómito)~~, ingesta excesiva de alcohol ~~el alcoholismo~~, infección grave, la insuficiencia hepática y cualquier condición asociada con hipoxia (tales como una ~~aguda~~ insuficiencia cardíaca descompensada o infarto agudo al miocardio) o el uso concomitante de medicamentos que puedan usar acidosis láctica (como NRTI).

~~Médicos debieran alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.~~

La acidosis láctica puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Los casos reportados de acidosis láctica en pacientes tratados con metformina han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal aguda o disfunción aguda de la función renal.

Por lo tanto, se debe tener especial cuidado antes las situaciones en que la función renal pueda deteriorarse de forma aguda, por ejemplo en caso de deshidratación (diarrea o vómitos graves o prolongados) o al comenzar una terapia con fármacos que puedan deteriorar la función renal de forma aguda (por ejemplo, antihipertensivos, diuréticos y NSAIDs).

En las condiciones agudas enumeradas, metformina debe descontinuarse inmediata y temporalmente.

Los siguientes síntomas no específicos pueden ser signos de acidosis láctica: calambres musculares, trastornos digestivos como dolor abdominal y astenia grave.

Diagnóstico

~~El riesgo de acidosis láctica se debe considerar en el caso de los signos no específicos tales como calambres musculares con trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia severa.~~

La acidosis láctica se caracteriza por ~~Esto puede ser seguido por la~~ disnea acidótica, dolor abdominal e ~~la~~ hipotermia seguida de ~~y~~ coma. Los hallazgos de laboratorio son disminución del pH sanguíneo (menor a 7.35), niveles plasmáticos de lactato mayores de 5 mmol /L, y un aumento del anion gap y el cociente lactato / piruvato. ~~Si se sospecha~~ En caso de acidosis metabólica, ~~Glucovance debe interrumpirse y~~ el paciente debería ~~debe~~ ser hospitalizado inmediatamente (ver sección de sobredosis).

Los médicos deben alertar a los pacientes sobre el riesgo y los síntomas de la acidosis láctica.
Se debe instruir a los pacientes a buscar atención médica de inmediato y suspender metformina.
Se debe descontinuar GLUCOVANCE inmediatamente, al menos en forma temporal, hasta aclarar la situación.
Luego, se debe discutir sobre la reintroducción de GLUCOVANCE, considerando la relación beneficio/riesgo en forma individual, así como la función renal.

HIPOGLICEMIA
Ya que contiene una sulfonilurea, Glucovance expone al paciente a un riesgo de aparición de episodios hipoglicémicos. Después de iniciado el tratamiento, un ajuste de la dosis progresiva puede prevenir la aparición de hipoglicemia. Este tratamiento sólo debe ser prescrito si el paciente se adhiere a un horario regular de comidas (desayuno incluido). Es importante que la ingesta de hidratos de carbono sea regular ya que el riesgo de hipoglucemia se incrementa por comida tarde, la ingesta de hidratos de carbono insuficientes o no balanceadas. La hipoglicemia es más probable que ocurra en el caso de la dieta restringida en energía, después de un ejercicio intenso o prolongado, cuando se consume alcohol o durante la administración de una combinación de agentes hipoglucemiantes.

Diagnóstico
Los síntomas de hipoglicemia son dolor de cabeza, hambre, náuseas, vómitos, cansancio extremo, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, problemas de concentración y reacción, depresión, confusión, impedimento del habla, trastornos visuales, temblores, parálisis y parestesia, mareos, delirio, convulsiones, somnolencia, pérdida del conocimiento, respiración superficial y bradicardia. Dado a una contra-regulación causada por la sudoración hipoglicemia, pueden ocurrir síntomas como miedo, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmia. Estos últimos síntomas pueden estar ausentes cuando la hipoglicemia se desarrolla paulatinamente, en el caso de la neuropatía autónoma o cuando los pacientes toman fármacos betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros simpaticomiméticos.

Manejo de hipoglicemia
Los síntomas de la hipoglicemia moderada sin pérdida de conciencia o manifestaciones neurológicas se deben corregir con la ingesta inmediata de azúcar. Un ajuste en la dosis y/o cambios en los patrones de comida. Reacciones hipoglicémicas graves con estado de coma, convulsiones u otros síntomas neurológicos también pueden ocurrir y constituyen una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato con glucosa intravenosa una vez que la causa ha sido diagnosticada o se sospecha, antes de solicitar una rápida hospitalización del paciente.

La minuciosa selección de pacientes y posología y las instrucciones adecuadas para el paciente son importantes para reducir el riesgo de episodios hipoglicémicos. Si el paciente tuvo repetidos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

episodios de hipoglicemia, ya sean graves o asociados con falta de conciencia, se debe tomar en consideración un tratamiento antidiabético distinto a Glucovance.

Factores que favorecen una hipoglicemia:

- Administración concomitante de alcohol, especialmente combinada con ayuno,
- Negación o (particularmente en pacientes de edad avanzada) incapacidad del paciente para cooperar,
- Desnutrición, comidas irregulares, incumplimiento de las comidas, ayuno o cambios en la dieta,
- Equilibrio deficiente entre ejercicio físico e ingesta de hidratos de carbono,
- Insuficiencia renal,
- Insuficiencia hepática grave,
- Sobredosis de Glucovance,
- Ciertos trastornos endocrinos: insuficiencia de tiroides, hipófisis e insuficiencia de la glándula suprarrenal,
- Administración concomitante de ciertos medicamentos (ver interacciones).

~~***Metformina clorhidrato***~~

~~Monitoreo de la función renal - Se sabe que metformina es principalmente excretada por el riñón y que el riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica aumenta con el grado de insuficiencia renal. Es por estos que los pacientes con niveles séricos de creatinina por sobre el límite superior normal para su edad no debieran recibir GLUCOVANCE. En pacientes con edad avanzada, GLUCOVANCE debiera ser titulada cuidadosamente para establecer la dosis mínima con un efecto glicémico adecuado, ya que el envejecimiento está asociado con una reducción en la función renal. En pacientes ancianos, particularmente aquellos con ≥ 80 años de edad, se debería monitorear regularmente la función renal y, en general, GLUCOVANCE no debiera titularse hasta la dosis máxima (ver **ADVERTENCIAS** y **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**). Antes del inicio de la terapia con GLUCOVANCE y, posteriormente, al menos una vez al año, se debería evaluar y verificar la normalidad de la función renal. En pacientes en que se anticipe el desarrollo de una disfunción renal, se debería evaluar con más frecuencia la función renal y GLUCOVANCE debiera discontinuarse si existe evidencia de insuficiencia renal.~~

Insuficiencia renal y hepática.

La farmacocinética y/o farmacodinámica de Glucovance pueden modificarse en pacientes con insuficiencia hepática ~~severa~~ o con insuficiencia renal ~~grave.~~ Si la hipoglicemia se produce en este tipo de pacientes, puede ser prolongada y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Pacientes de edad avanzada

Se ha identificado que la edad avanzada (65 años en adelante) es un factor de riesgo de hipoglicemia en pacientes tratados con sulfonilureas. La hipoglicemia puede ser difícil de reconocer en personas de edad avanzada. Las dosis inciales y de mantención de glibenclamida deben ajustarse cuidadosamente para reducir el riesgo de hipoglicemia (ver Dosis y Administración)

Información para el paciente

El riesgo de hipoglicemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las condiciones que la predisponen, deben ser explicadas al paciente y a su familia. Del mismo modo, el riesgo de acidosis láctica debe ser considerado en caso de signos no específicos como calambres

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

musculares acompañados de trastornos digestivos, dolor abdominal y astenia intensa, disnea atribuida a la acidosis, hipotermia y estado de coma.
El paciente debe ser informado sobre la importancia de someterse a una dieta, seguido de un programa de ejercicio físico regular y un control regular de glicemia.

Desequilibrio de azúcar en la sangre
En caso de cirugía o cualquier otra causa de descompensación diabética, se recomienda que el tratamiento con insulina temporal se prevea en lugar de Glucovance. Los síntomas de la hiperglicemia se incrementan: orinas abundantes, sed constante y piel seca.

Función renal
Como la metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón, se recomienda que la depuración de creatinina se determinen antes de iniciar tratamiento y posteriormente de forma periódica:

- Mínimo una vez al año en pacientes con función renal normal,
- Mínimo dos a cuatro veces al año en pacientes con depuración de creatinina en límites inferiores a la normalidad y en personas de edad avanzada.

Se recomienda especial precaución en situaciones en donde la función renal pueda estar alterada, por ejemplo, personas mayores o al iniciar tratamiento anti-hipertensivo, tratamiento con diuréticos o tratamiento con un AINES. En estos casos también se recomienda chequear la función renal al iniciar el tratamiento con GLUCOVANCE.

Función cardíaca
Pacientes con insuficiencia cardíaca tienen un mayor riesgo de hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, metformina puede ser usada con un monitoreo regular de la función cardíaca y renal.
Para pacientes con insuficiencia cardíaca aguda e inestable, metformina está contraindicada (ver contraindicaciones)

Otras precauciones
Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta restringida en energía. El ejercicio físico regular es tan necesario como la ingesta de Glucovance.
Las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes (glicemia, HbA1c) deben realizarse con regularidad.
Un tratamiento con sulfonilureas en pacientes con glucosa 6 fosfato deshidrogena puede producir anemia hemolítica. Debido a que la Glibenclamida pertenece a la clase química de las sulfonilureas, se recomienda precaución al utilizar Glucovance en pacientes con deficiencia de G6PD, se puede considerar una alternativa no-sulfonilurea.

Glucovance contiene lactosa; Por lo que su uso no está recomendado en pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa.

Efectos en capacidad para conducir y utilizar maquinaria
Los pacientes deben ser alertados sobre los síntomas de hipoglicemia y deben conducir o utilizar maquinaria con precaución.

INTERACCIONES

Combinaciones contraindicadas

En relación a Glibenclamida
Miconazol (vía sistémica, gel de mucosa oral): Aumento en efecto hipoglucémico con posible aparición de manifestaciones de hipoglicemia, incluso estado de coma.

En relación a metformina
Medios de contraste yodados: Dependiendo de la función renal, el uso de metformina debe suspenderse 48 horas antes o en el momento de la administración intravascular de los medios de contraste yodados (ver contraindicaciones).

Combinaciones no recomendadas

En relación a sulfonilurea (s)
Alcohol: Un síndrome Antabús (intolerancia al alcohol) se ha presentado muy raramente tras el uso concomitante de alcohol y Glibenclamida. Este efecto también se ha informado con clorpropamida, glipizida y tolbutamida. El consumo de alcohol puede aumentar la acción hipoglucemiante (a través de la inhibición de las reacciones de compensación o retrasar su inactivación metabólica), lo que puede facilitar la aparición de un estado de coma hipoglucémico. Evite el consumo de alcohol o medicamentos que contengan alcohol.

Fenilbutazona (vía sistémica): Aumento del efecto hipoglucemiante de sulfonilureas (desplazamiento de sulfonilureas de lugares de unión a proteínas y/o disminución de su eliminación). Es preferible utilizar otro agente anti-inflamatorio que presente menos interacciones, o bien advertir al paciente y reforzar el autocontrol; si es necesario, ajustar la dosis durante el tratamiento con un agente anti-inflamatorio y después de su suspensión.

En relación a glibenclamida

Bosentan: Existe un mayor riesgo de hepatotoxicidad si se administra bosentan con Glibenclamida, por lo que se recomienda que se evite dicho uso. El efecto hipoglucemiante de la Glibenclamida también puede reducirse.

En relación a metformina
Alcohol: El riesgo de acidosis láctica aumenta con una intoxicación alcohólica aguda, sobre todo en caso de ayuno, malnutrición o insuficiencia hepática. Se recomienda evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contienen alcohol.

Combinaciones que se deben usar con precaución

En relación con todo agente antidiabético
Medicamentos con actividad hiperglucemiante intrínseca (por ejemplo, glucocorticoides y tetracosactidos [rutas sistémicas y locales], beta 2 agonistas, danazol y clorpromazina en altas dosis de 100 mg por día, diuréticos): se podría requerir un monitoreo más frecuente de glucosa en la sangre, especialmente al comienzo del tratamiento. Si fuese necesario, ajustar dosis de metformina durante el tratamiento con el medicamento en cuestión y tras su suspensión.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En relación con glibenclamida

Beta-bloqueador: Todos beta-bloqueador enmascara algunos de los síntomas de una hipoglicemia, como palpitaciones y taquicardia. La mayoría de los beta-bloqueadores no cardioselectivos aumentan la incidencia y gravedad de la hipoglicemia. Se debe advertir al paciente y remarcar el auto-monitoreo de glucosa en la sangre, especialmente al inicio del tratamiento.

Clonidina, reserpina, guanetidina o simpaticomiméticos: Estas sustancias pueden enmascarar los síntomas de advertencia de un ataque hipoglucémico. Se debe advertir al paciente y remarcar el auto-monitoreo de glucosa en la sangre, especialmente al inicio del tratamiento.

Fluconazol: Aumenta la vida media de la sulfonilurea con posible inicio de manifestaciones de hipoglucemia. Se debe advertir al paciente y remarcar el auto-monitoreo de glucosa en la sangre y eventualmente ajustar la dosis del antidiabético durante el tratamiento con fluconazol y después de su suspensión.

Desmopresina: Reducción de actividad anti-diurética.

Colesevelam: Cuando se administra simultáneamente, la concentración plasmática de Glibenclamida se reduce lo que puede llevar a un efecto hipoglucémico reducido. Este efecto no se observó cuando se suministra Glibenclamida con un retraso de tiempo. Se recomienda que Glucovance se administre al menos 4 horas antes de colesevelam.

Inhibidores de enzima convertidor de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril): Los inhibidores ECA pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si fuese necesario, ajustar la dosis de Glucovance durante la terapia con un inhibidor de ECA y después de su suspensión.

En relación con metformina

Los diuréticos, especialmente diuréticos de asa, puede aumentar el riesgo de acidosis láctica debido a su potencial para disminuir la función renal (además de su efecto hiperglucémico intrínseco, ver más arriba).

Transportadores de cationes orgánicos (OCT)

Metformina es un sustrato de ambos transportadores, OCT1 y OCT2

Administración concomitante de metformina con

- Sustratos/inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede producir la eficacia de metformina.
- Inductores de OCT1 (como rifampicina) puede aumentar la eficacia y absorción gastrointestinal.
- Sustratos/inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinib, olaparib, daclatasvir, vandetanib) puede disminuir la eliminación renal de la metformina y, por lo tabto, producir un aumento de la concentración plasmática de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución al co-administrar estos medicamentos con metformina y se puede considerar un ajuste de dosis, particularmente en pacientes con insuficiencia renal.

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en GLUCOVANCE. Los siguientes datos están basados en hallazgos de estudios realizados con los productos individuales.

Glibenclamida
Estudios en ratas con glibenclamida en dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 45 veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 20 mg para el componente glibenclamida de GLUCOVANCE en base a comparaciones de áreas de superficie corporal) durante 18 meses no reveló efectos carcinogénicos. En un estudio de oncogenicidad durante dos años con glibenclamida en ratones, no hubo evidencia de tumores relacionados con el tratamiento.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de glibenclamida en monoterapia en los siguientes ensayos *in vitro*: ensayo microsómico en *Salmonella* (ensayo Ames) y en el ensayo daño DNA/elución alcalina.

Metformina clorhidrato
Estudios de carcinogenicidad en el largo plazo fueron realizados con metformina en ratas (duración de dosificación de 104 semanas) y ratones (duración de dosificación de 91 semanas) en dosis de hasta e incluyendo 900 mg/kg/día y 1500 mg/kg/día, respectivamente. Estas dosis corresponden a aproximadamente cuatro veces la dosis diaria máxima recomendada para humanos de 2000 mg del componente metformina de GLUCOVANCE en base a comparaciones de áreas de superficie corporal. No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina en monoterapia en ratones macho ni tampoco en ratones hembra. De igual forma, no se observó potencial tumorigénico con metformina en ratas macho. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de pólipos uterinos estromáticos benignos en ratas hembra tratadas con 900 mg/kg/día de metformina en monoterapia.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de metformina en monoterapia en los siguientes ensayos *in vitro*: test de Ames (*S. typhimurium*), ensayo de mutación génica (células de linfoma de ratón) o ensayos de aberración cromosómica (linfocitos humanos). Los resultados de los ensayos de micronúcleo de ratón *in vivo* también resultaron negativos.

La fertilidad en machos y hembras no se vio afectada por metformina administrada en dosis de hasta 600 mg/kg/día, lo cual equivale aproximadamente a tres veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos del componente metformina de GLUCOVANCE en base a comparaciones de áreas de superficie corporal.

Embarazo
Información reciente sugiere fuertemente que los niveles sanguíneos anormales de glucosa 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 glicemia lo más normal posible. Es imperativo que la insulina se utilice para lograr un control adecuado de glucosa en la sangre. Se recomienda que el paciente sea transferido de terapia antidiabética oral a insulina tan pronto como ella planee quedar embarazada o si el embarazo está expuesto a este medicamento. Se recomienda el control de glucosa en sangre neonatal. Glucovance no debe ser utilizado para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazas con GLUCOVANCE o sus componentes individuales. No se han realizado estudios en animales con los productos combinados en GLUCOVANCE. Los siguientes datos están basados en hallazgos de estudios realizados con los productos individuales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Glibenclamida
Estudios de reproducción realizados en ratas y conejos en dosis de hasta 500 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 20 mg del componente glibenclamida de GLUCOVANCE en base a comparaciones de áreas de superficie corporal no revelaron evidencia de trastornos en la fertilidad o daño a los fetos debido a glibenclamida.

Metformina clorhidrato
Metformina no resultó teratogénica en ratas o conejos en dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición que equivale a aproximadamente dos a seis veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos de 2000 mg del componente metformina de GLUCOVANCE en base a comparaciones de áreas de superficie corporal de ratas y conejos, respectivamente. La determinación de concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial para metformina.

Efectos no teratogénicos
Se ha registrado hipoglicemia severa prolongada (4 a 10 días) en neonatos de madres que recibían una droga sulfonilureica al momento del parto. Esto se ha registrado con mayor frecuencia con el uso de agentes con vidas medias prolongadas. No utilizar GLUCOVANCE durante el embarazo.

Lactancia
Aunque se desconoce su glibenclamida es excretada en la leche humana, se sabe que algunas sulfonilureas sí son excretadas en la leche materna. Estudios en ratas en período de lactancia muestran que metformina es excretada en la leche y alcanza niveles comparables a los del plasma. Estudios similares no se han realizado en humanos. Dado que puede existir un potencial de hipoglicemia en lactantes. El uso de Glucovance está contraindicado en el caso de la lactancia materna.

Uso pediátrico
La seguridad y efectividad de GLUCOVANCE en pacientes pediátricos aún no se ha establecido. Glucovance es para uso exclusivo en adultos.

Uso geriátrico
De los 642 pacientes que recibieron GLUCOVANCE en estudios clínicos doble ciego, 23,8% tenían 65 o más años, mientras que el 2,8% tenían 75 o más años. De los 1302 pacientes que recibieron GLUCOVANCE en estudios clínicos abiertos, 20,7% tenían 65 o más años, mientras que el 2,5% tenía 75 o más años. No se observaron diferencias generales en la efectividad o seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes y otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Metformina clorhidrato es excretada sustancialmente por el riñón y dado que el riesgo de reacciones adversas graves a la droga es mayor en pacientes con insuficiencia renal, GLUCOVANCE sólo debería utilizarse en pacientes con función renal normal (ver CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y FARMACOLOGÍA CLÍNICA: Farmacocinética). El envejecimiento está asociado con una reducción en la función renal, por lo tanto, GLUCOVANCE debiera utilizarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado al elegir la dosis y esta debiera basarse en un monitoreo regular y cuidadoso de la función renal. En general, en los pacientes ancianos GLUCOVANCE no debería titularse hasta la dosis máxima (ver también **ADVERTENCIAS** y **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**).

REACCIONES ADVERSAS

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir durante tratamiento con Glucovance Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100, < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1,000, < 1/100)
Escasos (≥ 1/10,000, < 1/1,000)
Muy escasos (< 1/10,000)

Investigaciones
Poco frecuentes: **Promedio de elevaciones moderadas en los valores de urea y creatinina.**
Muy escaso: **Hiponatremia**.

Trastornos de la sangre y sistema linfático
Estos son reversibles al suspender tratamiento.

Escaso: **Leucopenia, trombocitopenia.**
Muy escaso: **Agranulocitosis, anemia hemolítica, aplasia de la médula ósea y pancitopenia.**

Trastornos del sistema nervioso
Frecuente: **Alteración del gusto**.

Trastornos oculares
Trastornos visuales transitorios pueden presentarse al inicio del tratamiento debido a una disminución en los niveles de glicemia.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: **Trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito.** Estos efectos indeseados ocurren con más frecuencia durante el inicio del tratamiento y desaparecen espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda que se administre Glucovance en 2 o 3 dosis diarias. Un aumento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo
Escaso: **Reacciones cutáneas como prurito, urticaria, erupción maculopapular.**
Muy escaso: **Vasculitis cutánea o visceral alérgica, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, foto sensibilidad, urticaria evolucionado a shock.**
Se puede producir una **reactividad cruzada con sulfonamidas y sus derivados.**

Trastornos de metabolismo y nutrición
Hipoglicemia (ver Advertencias y precauciones).

Poco frecuentes: **Crisis de porfiria hepática y porfiria cutánea.**

Muy escasos: **Acidosis Láctica** (ver advertencias y precauciones).
Disminución de la absorción de la vitamina B_{12} con disminución de los niveles séricos durante el uso prolongado de metformina. Se recomienda considerar esta etiología si el paciente presenta una anemia megaloblástica.
Reacción de tipo disulfiram con ingesta de alcohol.

Trastornos hepatobiliares
Muy escasos: **Anomalías en las pruebas de función hepática o hepatitis** que requieran la interrupción del tratamiento.

SOBREDOSIS
Glibenclamida
La sobredosis de sulfonilureas, incluyendo los comprimidos de glibenclamida, puede producir hipoglicemia. Los síntomas hipoglicémicos leves, sin pérdida de conciencia ni hallazgos neurológicos, debieran ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes en la dosificación de la droga y/o patrones alimentarios. El monitoreo estrecho debiera continuar hasta que el médico esté seguro que el paciente está fuera de peligro. Las reacciones hipoglicémicas graves con coma, acceso y otros trastornos neurológicos ocurren con muy poca frecuencia, pero constituyen emergencias médicas que requieren de hospitalización inmediata. En caso de que diagnostique o sospeche de coma hipoglicémico, el paciente debería recibir una inyección intravenosa rápida de solución de glucosa concentrada (50%). Esta debe estar seguida por una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10%) a una velocidad que mantenga la glicemia a un nivel sobre los 100 mg/dL. Los pacientes debieran ser monitoreados estrechamente por un mínimo de 24 a 48 horas, ya que hipoglicemia puede recurrir luego de una recuperación clínica aparente.

Una gran sobredosis o la existencia de factores de riesgo concomitantes pueden conducir a una acidosis láctica debido a la presencia de metformina. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El tratamiento más eficaz es eliminar el lactato y la metformina por hemodiálisis.

Metformina clorhidrato
No se ha observado hipoglicemia con la ingestión de hasta 85 gramos de metformina clorhidrato, aunque acidosis láctica sí ha ocurrido en dichas circunstancias (ver ADVERTENCIAS). Metformina es dializable con un aclaramiento de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser de utilidad para eliminar la droga y el lactato acumulado de pacientes en los que se sospecha de sobredosis de metformina.

La depuración plasmática de Glibenclamida puede prolongarse en pacientes que sufren de una enfermedad hepática. Debido a que la glibenclamida se une extensamente a las proteínas, no se elimina por diálisis.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Consideraciones generales

La dosis de GLUCOVANCE debe ser individualizada en base a la efectividad y tolerancia y no exceder la dosis diaria máxima recomendada de 20 mg de glibenclamida / 2000 mg de metformina.
GLUCOVANCE 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 hipoglicemia (principalmente debido a glibenclamida), para reducir los efectos GI (principalmente debido a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

metformina) y para permitir la determinación de una dosis mínima efectiva que logre un control glicémico en el paciente.

Con el tratamiento inicial y durante la titulación de la dosis, se debe utilizar un monitoreo de glicemia apropiado para determinar la respuesta terapéutica a GLUCOVANCE 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 de la terapia. El objetivo terapéutico en todos los pacientes con diabetes tipo 2 es reducir la GPA, GPP y HbA_{1c} a niveles normales o cercanos a los normales. Idealmente, la respuesta a la terapia debiera ser evaluada utilizando HbA_{1c} (hemoglobina glicosilada), el cual es un mejor indicador del control glicémico de largo plazo que GPA en forma individual.

No se han realizado estudios que examinen específicamente la seguridad y eficacia del cambio a la terapia con GLUCOVANCE en pacientes que reciben glibenclamida (u otra sulfonilurea) y metformina. En este tipo de pacientes se pueden producir cambios en el control glicémico con hiperglicemia o hipoglicemia. Cualquier cambio en la terapia de la diabetes tipo 2 debiera realizarse con cuidado y un monitoreo apropiado.

Cuando Glucovance se co- administra con colesevelam, se recomienda que Glucovance debe ser administrado al menos 4 horas antes de colesevelam el fin de minimizar el riesgo de absorción reducida (ver interacciones).

Glucovance 500/5 y Glucovance 1000/5 no deben ser utilizados como terapia inicial debido a un aumento del riesgo de hipoglicemia.

GLUCOVANCE como terapia inicial
Dosis inicial recomendada: 1,25 mg/250 mg una o dos veces al día con las comidas.

En el caso de los pacientes con diabetes tipo 2 cuya hiperglicemia no esté manejada satisfactoriamente con dieta y ejercicio, la dosis inicial recomendada de GLUCOVANCE es de 1,25 mg/250 mg una vez al día con una comida. Como terapia inicial en pacientes con una HbA_{1c} basal > 9% o una GPA > 200 mg/dL, se puede utilizar una dosis inicial de GLUCOVANCE de 1,25 mg/250 mg dos veces al día con el desayuno y la cena. Los aumentos de la dosis debieran realizarse en incremento de 1,25 mg/250 mg por día cada dos semanas hasta la dosis mínima efectiva necesaria para alcanzar un control glicémico adecuado. En estudios clínicos de GLUCOVANCE como terapia inicial, no se experimentaron dosis diarias totales mayores a 10 mg/2000 mg diarios. **GLUCOVANCE 5 mg/500 mg no debiera utilizarse como terapia inicial, debido a un mayor riesgo de hipoglicemia.**

GLUCOVANCE utilizado en pacientes previamente tratados (terapia de segunda línea)
Dosis inicial recomendada: 2,5 mg/500 mg o 5 mg/500 mg dos veces al día con las comidas.

En el caso de los pacientes insuficientemente controlados con glibenclamida (u otra sulfonilurea) o metformina en monoterapia, la dosis inicial recomendada de GLUCOVANCE es de 2,5 mg/500 mg o 5 mg/500 mg dos veces al día con el desayuno y la cena. Con el fin de evitar la hipoglicemia, la dosis de GLUCOVANCE no debiera exceder las dosis diarias de glibenclamida o metformina que ya se están administrando. La dosis diaria debiera titularse en incrementos no mayores a 5 mg/500 mg hasta una dosis mínima efectiva para alcanzar un control glicémico adecuado o hasta un máximo de 20 mg/2000 mg por día.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En el caso de pacientes tratados previamente con una terapia combinada de glibenclamida (u otra sulfonilurea) y metformina, y que son cambiado a GLUCOVANCE, la dosis inicial no debiera exceder la dosis diaria de glibenclamida (o dosis equivalente de otra sulfonilurea) y de metformina que ya se está administrando. Los pacientes debieran ser monitoreados estrechamente por posibles signos y síntomas de hipoglicemia luego de dicho cambio y la dosis de GLUCOVANCE debiera ser titulada como se describió anteriormente para lograr un control glicémico adecuado.

GLUCOVANCE 1000/5 mg utilizado en pacientes previamente tratados (terapia de segunda línea)
Como todo agente hipoglicemiante, la dosificación debería ser adaptada según la respuesta metabólica individual (glicemia, HbA1c).

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 Metformina clorhidrato/Glibenclamida, 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 2000 mg de metformina clorhidrato/~~20~~ **10** mg de glibenclamida.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Poblaciones de pacientes específicos

~~GLUCOVANCE no está recomendado durante el embarazo o en pacientes pediátricos. La dosis inicial y de mantención de GLUCOVANCE debiera ser conservadora en pacientes de edad avanzada, debido al potencial de reducción en la función renal en esta población. Cualquier ajuste de dosis requiere de una evaluación cuidadosa de la función renal. En general, en los ancianos y en los pacientes debilitados y malnutridos no se debiera titular hasta la dosis máxima de GLUCOVANCE para evitar el riesgo de hipoglicemia. El monitoreo de la función renal es necesaria para ayudar en la prevención de la acidosis láctica asociada con metformina, especialmente en los ancianos. (Ver **ADVERTENCIAS**.)~~

Pacientes ancianos
Pacientes de 65 años o mayores: las dosis iniciales y de mantención de glibenclamida se deben ajustar cuidadosamente para reducir el riesgo de hipoglicemia. El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja disponible y aumentarse gradualmente si es necesario. Se recomienda no ajustar la dosis GLUCOVANCE hasta el máximo en estos pacientes para evitar el riesgo de hipoglicemia. Se requiere una evaluación periódica de la función renal (Ver Advertencias y Precauciones).

Pacientes debilitados y malnutridos
Se recomienda que a estos pacientes no se les realice un ajuste hasta la dosis máxima de GLUCOVANCE para evitar un riesgo de hipoglicemia.

Pacientes pediátricos
No hay suficientes datos en pacientes pediátricos. GLUCOVANCE solo debe usarse en adultos.

ALMACENAMIENTO
Almacenar a no más de ~~30~~ **X** **(según lo autorizado en el registro sanitario)** °C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL