

COMPOSICIÓN**Cada Comprimido recubierto contiene:**

Metformina clorhidrato	500mg
Glibenclamida	5mg
Excipiente c.s.p	

INDICACIONES

GLIDANIL MET comprimidos recubiertos está indicado como adyuvante a la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**Consideraciones generales**

La dosis de **GLIDANIL MET** debe ser individualizada en función de la eficacia y la tolerancia, sin superar la dosis diaria máxima recomendada de 20mg de glibenclamida/2000mg de metformina. **GLIDANIL MET** debe administrarse con las comidas y se debe iniciar con una dosis baja, con un aumento gradual de la dosis como se describe a continuación, con el fin de evitar la hipoglucemia (en gran parte debido a la glibenclamida), reducir los efectos secundarios gastrointestinales (en gran parte debido a la metformina), y permitir la determinación de la dosis mínima efectiva para el control adecuado de la glucosa en sangre para el paciente individual.

Con el tratamiento inicial y durante el ajuste de dosis, debe monitorearse apropiadamente la glucosa sanguínea para determinar la respuesta terapéutica a **GLIDANIL MET** y para identificar la dosis mínima efectiva para el paciente. A partir de entonces, la HbA_{1c} se debe medir a intervalos de aproximadamente 3 meses para evaluar la eficacia de la terapia. El objetivo terapéutico en todos los pacientes con diabetes tipo 2 es disminuir FPG (Glucosa plasmática basal en ayunas), PPG (Glucosa plasmática postprandial), y la HbA_{1c} (Hemoglobina glicosilada) como sea posible, a lo normal o cerca de lo normal. La respuesta a la terapia debe ser evaluada utilizando HbA_{1c} (hemoglobina glicosilada), el cual es un mejor indicador del control glucémico a largo plazo que el FPG individual.

No se han realizado estudios para examinar específicamente la seguridad y eficacia del cambio de la terapia a **GLIDANIL MET** en pacientes que toman glibenclamida (u otra sulfonilurea) concomitantemente con metformina. En estos pacientes pueden ocurrir cambios en el control glucémico, ya sea con la hiperglicemia o hipoglicemia. Cualquier cambio en el tratamiento de la diabetes tipo 2 debe realizarse con cuidado y con un monitoreo adecuado.

GLIDANIL MET, en pacientes con inadecuado control glucémico mediante dieta y ejercicio.

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

Para los pacientes con diabetes tipo 2 cuya hiperglicemia no puede ser satisfactoriamente controlada con dieta y ejercicio, la dosis inicial recomendada es de 1,25 mg/250 mg una vez al día con una comida. Como terapia inicial en pacientes con HbA_{1c} basal > 9% o un FPG > 200 mg/dl, puede ser utilizada una dosis inicial de 1,25 mg/250 mg dos veces al día con las comidas de la mañana y de la cena. Los aumentos de dosificación deben realizarse con incrementos de 1,25 mg/250 mg por día cada 2 semanas hasta alcanzar la dosis efectiva mínima necesaria para conseguir un control adecuado de glucosa en sangre. En ensayos clínicos con Glibenclamida/metformina combinados como terapia inicial, no hubo ninguna experiencia con dosis diarias totales > 10 mg/2000 mg por día. **GLIDANIL MET** 5 mg/500 mg no debe

ser utilizado como tratamiento inicial debido a un aumento del riesgo de hipoglicemia.

GLIDANIL MET, en pacientes con inadecuado control glucémico mediante una sulfonilurea y/o metformina

Dosis inicial recomendada: 2,5 mg/500 mg o GLIDANIL MET (5 mg/500 mg) dos veces al día con las comidas.

Para pacientes no controlados adecuadamente con glibenclamida (u otra sulfonilurea) o metformina en monoterapia, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/500 mg o **GLIDANIL MET** (5 mg/500 mg) dos veces al día con las comidas de la mañana y la cena. Con el fin de evitar la hipoglicemia, la dosis inicial no debe exceder la dosis diaria de glibenclamida o metformina que ya se están tomando. La dosis diaria se debe ajustar en incrementos de no más de 5 mg/500 mg hasta alcanzar la dosis efectiva mínima para conseguir un control adecuado de glucosa en sangre o hasta una dosis máxima de 20 mg/2000 mg por día.

Para los pacientes tratados previamente con terapia combinada de glibenclamida (u otra sulfonilurea) más metformina, y de darse el cambio, la dosis inicial no debe exceder la dosis diaria de glibenclamida (o dosis equivalente de otra sulfonilurea) y metformina que ya se están tomando. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar signos y síntomas de hipoglicemia después de tal cambio y la dosis de **GLIDANIL MET** debe ajustarse como se describe previamente para conseguir un control adecuado de la glucemia.

Adición de tiazolidinedionas a la terapia con GLIDANIL MET

Para pacientes no controlados adecuadamente con **GLIDANIL MET**, una tiazolidindiona se puede añadir a la terapia de **GLIDANIL MET**. Cuando una tiazolidindiona se añade a la terapia de **GLIDANIL MET**, la dosis actual de **GLIDANIL MET** se puede continuar y la tiazolidindiona iniciada es recomendada en su dosis inicial.

Para pacientes que necesitan un control glucémico adicional, la dosis de la tiazolidinediona se puede aumentar en función de su esquema de titulación recomendado. El control glucémico mayor alcanzable con **GLIDANIL MET** más tiazolidindiona puede aumentar el potencial de hipoglucemia en cualquier momento del día. En pacientes que desarrollan hipoglicemia cuando reciben **GLIDANIL MET** y una tiazolidindiona, se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis del componente de glibenclamida. Según clínicamente justificado, también debe ser considerado el ajuste de dosis de los otros componentes del régimen antidiabético.

CONTRAINDICACIONES

GLIDANIL MET está contraindicado en pacientes con:

1. Enfermedad renal o disfunción renal (por ejemplo, según lo sugerido por los niveles de creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl [hombres], $\geq 1,4$ mg/dl [mujeres] o aclaramiento de creatinina anormal), que también puede ser resultado de condiciones tales como colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio y septicemia (ver advertencias y precauciones).
2. Hipersensibilidad conocida al clorhidrato de metformina o glibenclamida.
3. Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con insulina.

GLIDANIL MET debe interrumpirse temporalmente en pacientes sometidos a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de materiales de contraste yodados, porque el uso de estos productos puede resultar en una alteración aguda de la función renal (ver precauciones).

ADVERTENCIAS

Metformina clorhidrato

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una rara pero grave complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con **GLIDANIL MET** comprimidos recubiertos; cuando se produce, es mortal en aproximadamente el 50% de los casos. La acidosis láctica puede ocurrir en asociación con varias condiciones fisiopatológicas, incluyendo diabetes mellitus y cuando hay hipoperfusión tisular significativa e hipoxemia.

La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en sangre (> 5mmol/L), disminución del pH sanguíneo, alteraciones electrolíticas con un incremento del anión gap y de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está implicada como la causa de la acidosis láctica, los niveles plasmáticos de metformina generalmente se encuentran > 5µg/mL.

La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes que reciben metformina clorhidrato es muy baja (aproximadamente 0,03 casos /1000 pacientes al año, con aproximadamente 0,015 casos fatales / 1000 pacientes al año). En más de 20,000 pacientes al año de exposición a la metformina en ensayos clínicos, no hubo reportes de acidosis láctica. Los casos reportados han ocurrido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto la enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo en el contexto de múltiples problemas concomitantes médico/quirúrgicos y múltiples medicaciones concomitantes. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda que están en riesgo de hipoperfusión e hipoxemia, tienen un mayor riesgo de acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. El riesgo de acidosis láctica puede, por lo tanto, reducirse significativamente mediante la supervisión periódica de la función renal en pacientes que toman metformina y por el uso de la dosis mínima eficaz de metformina. En particular, el tratamiento de las personas de edad debe ir acompañado de una cuidadosa monitorización de la función renal. El tratamiento con **GLIDANIL MET** no debe iniciarse en pacientes ≥ 80 años de edad a menos que la medición del aclaramiento de creatinina demuestre que la función renal no está reducida, ya que estos pacientes son más susceptibles a desarrollar acidosis láctica. Además, **GLIDANIL MET** debería ser rápidamente retenido en la presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación o sepsis. Debido a que la insuficiencia hepática puede limitar significativamente la capacidad de despejar el lactato, **GLIDANIL MET** generalmente debería evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Al tomar **GLIDANIL MET** los pacientes deben ser advertidos contra el consumo excesivo de alcohol, ya sea agudo o crónico, ya que el alcohol potencia los efectos del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Además, **GLIDANIL MET** se debe interrumpir temporalmente antes de cualquier estudio radiológico intravascular y para cualquier procedimiento quirúrgico (véase también Precauciones).

La aparición de acidosis láctica a menudo es sutil, y acompañado solamente por síntomas inespecíficos como malestar general, mialgias, dificultad respiratoria, somnolencia creciente y dolor abdominal inespecífico. No se puede asociar hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis más marcada. El paciente y el médico del paciente debe ser consciente de la posible importancia de tales síntomas y el paciente debe ser instruido para notificar al médico inmediatamente si se presentan (véase también Precauciones). **GLIDANIL MET** debe retirarse hasta que la situación se aclare. Electrolitos séricos, cetonas y glucosa en sangre, si está indicado; pH sanguíneo, niveles de lactato, e incluso los niveles de metformina pueden ser útiles. Una vez que el paciente está estabilizado con cualquier nivel de dosis, los síntomas gastrointestinales que son comunes durante la

iniciación de la terapia con metformina, no suelen estar relacionados con el medicamento. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica o a otra enfermedad grave.

En ayunas, los niveles de lactato venoso en plasma por encima del límite superior de lo normal, pero inferior a 5 mmol/L en pacientes que toman **GLIDANIL MET** no necesariamente indican acidosis láctica inminente y puede ser explicable por otros mecanismos, como la diabetes mal controlada u obesidad, actividad física vigorosa, o problemas técnicos en la manipulación de las muestras (véase también Precauciones).

La acidosis láctica se debe sospechar en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un hospital. En un paciente con acidosis láctica que está tomando **GLIDANIL MET**, el medicamento debe interrumpirse de inmediato e instituirse rápidamente las medidas generales de apoyo. Debido a que el clorhidrato de metformina es dializable (con una depuración de hasta 170ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda inmediatamente hemodiálisis para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada.

Tal manejo, a menudo resulta en una rápida reversión de los síntomas y la recuperación.

Advertencia especial de aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular

Se ha informado, que la administración de fármacos hipoglucemiantes orales, se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento con dieta sola o dieta más insulina. El paciente debe ser informado de los riesgos y beneficios potenciales de la glibenclamida y de formas alternativas de tratamiento.

PRECAUCIONES

General

Resultados macrovasculares

No se han realizado estudios clínicos que establezcan pruebas concluyentes de reducción del riesgo macrovascular con **GLIDANIL MET** o cualquier otro fármaco antidiabético.

GLIDANIL MET

Hipoglucemia

GLIDANIL MET es capaz de producir hipoglucemia o síntomas hipoglucémicos, por lo tanto, selección apropiada del paciente, dosificación, e instrucciones son importantes para evitar posibles episodios de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando la ingesta calórica es deficiente, cuando el ejercicio extenuante no es compensado por la suplementación calórica o durante el uso concomitante con otros agentes reductores de glucosa o etanol. La insuficiencia renal o hepática pueden causar niveles elevados del medicamento, tanto de glibenclamida y metformina clorhidrato, y la insuficiencia hepática puede también disminuir la capacidad de gluconeogénesis, lo que aumenta el riesgo de reacciones hipoglucémicas. Pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y aquellos con insuficiencia suprarrenal o pituitaria o intoxicación alcohólica son particularmente susceptibles a los efectos hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos y las personas que están tomando beta-adrenérgicos.

Glibenclamida

Anemia hemolítica

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) puede producir anemia hemolítica. Debido a que **GLIDANIL MET** pertenece a la clase de agentes sulfonilurea, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y una alternativa no sulfonilurea debe ser considerada. En informes posteriores a la comercialización, también se han reportado anemia hemolítica en pacientes que no tuvieron conocimiento de la deficiencia de G6PD

Metformina clorhidrato

Monitorización de la función renal

Se sabe que la metformina se excreta principalmente por el riñón, y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina sérica por encima del límite superior normal para su edad no deben recibir **GLIDANIL MET**. En pacientes de edad avanzada, **GLIDANIL MET** debe ajustarse cuidadosamente para establecer la dosis mínima para el efecto glicémico adecuado, porque el envejecimiento es asociado con una función renal reducida. En los pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos ≥ 80 años de edad, la función renal debe ser monitoreada regularmente y, en general, **GLIDANIL MET** no debe titularse a la dosis máxima (ver advertencias y dosis y administración). Antes de iniciar el tratamiento con **GLIDANIL MET** y a partir de entonces por lo menos anualmente, debe ser evaluada y verificada la función renal de forma normal. En pacientes en los que se prevé el desarrollo de disfunción renal, la función renal debe ser evaluada con mayor frecuencia y **GLIDANIL MET** interrumpido si existe evidencia de deterioro renal.

Uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la disposición de metformina.

Medicación(es) concomitante(s) que pueden afectar la función renal o dar lugar a cambios hemodinámicos significativos o pueden interferir con la disposición de la metformina, como los fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal (ver Precauciones: Interacciones medicamentosas), se debe utilizar con precaución.

Estudios radiológicos que impliquen el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, urografía intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravascular)

Estudios de contraste intravascular con materiales yodados puede conducir a una alteración aguda de la función renal y se han asociado con acidosis láctica en pacientes tratados con metformina (ver Contraindicaciones). Por lo tanto, en pacientes en los que se prevé dicho estudio, **GLIDANIL MET** se debe interrumpir temporalmente durante o antes del procedimiento, y durante las 48 horas posteriores al procedimiento y reanudarse solo después de que la función renal haya sido reevaluada y encontrada normal.

Estados hipóxicos

Colapso cardiovascular (shock) de cualquier causa, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando estos eventos ocurren en pacientes en tratamiento con **GLIDANIL MET**, el fármaco debe interrumpirse inmediatamente.

Procedimientos quirúrgicos

El tratamiento con **GLIDANIL MET** debe ser suspendido temporalmente por cualquier procedimiento quirúrgico (excepto procedimientos menores no asociados con ingesta restringida de alimentos y líquidos) y no debe reiniciarse hasta que la ingesta oral del paciente se haya reanudado y la función renal haya sido evaluada como normal.

Consumo de alcohol

El alcohol es conocido por potenciar el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de la ingesta excesiva de alcohol, aguda o crónica, mientras recibe **GLIDANIL MET**. Debido a su efecto sobre la capacidad de la gluconeogénesis en el hígado, el alcohol también puede aumentar el riesgo de hipoglicemia.

Insuficiencia hepática

Dado que la función hepática se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, **GLIDANIL MET**, en general, debe evitarse en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Vitamina B₁₂

En ensayos clínicos controlados con metformina de 29 semanas de duración, un descenso a niveles subnormales de

vitamina B₁₂ sérica previamente normales sin manifestaciones clínicas, fueron observados en aproximadamente el 7% de los pacientes.

Esta disminución, posiblemente es debido a la interferencia con la absorción de vitamina B₁₂ por el complejo factor intrínseco-B₁₂, es sin embargo, muy raramente asociado con anemia y parece ser rápidamente reversible con la discontinuación de la metformina o de los suplementos de vitamina B₁₂. Se recomienda la medición de los parámetros hematológicos en forma anual en pacientes tratados con metformina y cualquier anomalía aparente debería investigarse adecuadamente.

Ciertos individuos (aquellos con inadecuada absorción o ingesta de vitamina B₁₂ o de calcio) parecen estar predispuestos a desarrollar niveles subnormales de vitamina B₁₂. En estos pacientes, mediciones de rutina de vitamina B₁₂ sérica a intervalos de 2 a 3 años pueden ser útiles.

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

Un paciente con diabetes tipo 2 previamente bien controlado con metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente enfermedades imprecisas y pobremente definidas) deberían ser evaluados inmediatamente para comprobar cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos séricos y cetonas, glucosa sanguínea y si está indicado, los niveles de pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina. Si cualquier forma de acidosis ocurre, **GLIDANIL MET** debe interrumpirse de inmediato e iniciar medidas apropiadas para corregir la acidosis (ver también Advertencias).

Adición de tiazolidinedionas a terapia con GLIDANIL MET Hipoglucemia

Los pacientes que reciben **GLIDANIL MET** en combinación con una tiazolidinediona pueden estar en riesgo de hipoglucemia

Aumento de peso

El aumento de peso se observó con la adición de rosiglitazona a **GLIDANIL MET**, similar al reportado para la terapia con tiazolidinediona sola.

Efectos hepáticos

Cuando una tiazolidinediona se utiliza en combinación con **GLIDANIL MET**, monitoreo periódico de pruebas de función hepática debe ser realizado de acuerdo con las recomendaciones etiquetadas para la tiazolidinediona.

Información para pacientes

GLIDANIL MET

Los pacientes deben ser informados de los riesgos y beneficios potenciales de **GLIDANIL MET** y modos alternativos de tratamiento. También deben ser informados acerca de la importancia del cumplimiento de las instrucciones dietéticas, un programa de ejercicio regular, y análisis regular de la glicemia, hemoglobina glicosilada, función renal y los parámetros hematológicos.

El riesgo de acidosis láctica asociada con el tratamiento de metformina, sus síntomas y las condiciones que predisponen a su desarrollo, de acuerdo a lo señalado en advertencias y precauciones, deben ser explicadas a los pacientes. Los pacientes deben ser advertidos de suspender inmediatamente **GLIDANIL MET** y notificar rápidamente a su médico si se produce hiperventilación inexplicable, mialgia, malestar general, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos. Una vez que el paciente está estabilizado con cualquier nivel de dosis de **Metformina/Glibenclamida tabletas**, los síntomas gastrointestinales, que son comunes durante la iniciación del tratamiento con metformina, es poco probable que sean relacionados con el medicamento. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a la acidosis láctica o a otra enfermedad seria.

Los riesgos de hipoglicemia, sus síntomas y tratamiento, y las condiciones que predisponen a su desarrollo deben ser explicados a los pacientes y los miembros responsables de la familia.

Los pacientes deben ser aconsejados contra el consumo excesivo de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras reciben **GLIDANIL MET**.

Pruebas de laboratorio

Mediciones periódicas de glucosa en sangre en ayunas (FBG) y las de HbA_{1c} se debe realizar para controlar la respuesta terapéutica.

Control inicial y periódico de los parámetros hematológicos (por ejemplo, hemoglobina / hematocrito y de índices de glóbulos rojos) y la función renal (creatinina sérica) se debe realizar, al menos una vez al año. Aunque anemia megaloblástica raramente ha sido vista con terapia de metformina, si se sospecha de ello, la deficiencia de vitamina B12 debe ser excluida.

INTERACCIONES

GLIDANIL MET

Ciertos fármacos tienden a producir hiperglicemia y pueden conducir a la pérdida del control de la glucosa en sangre.

Estos fármacos incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, fármacos bloqueadores del canal del calcio e isoniazida. Cuando estos fármacos se administran a un paciente que recibe **GLIDANIL MET**, el paciente debe ser monitorizado cuidadosamente por pérdida del control de glucosa en sangre. Cuando estos fármacos se retiran de un paciente que recibe **GLIDANIL MET**, el paciente debe ser monitorizado cuidadosamente por hipoglucemia. Metformina está pobremente ligada a las proteínas plasmáticas y es por tanto, menos probable interactuar con drogas que tienen alta afinidad por tales proteínas, como salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol y probenecid en comparación con las sulfonilureas, que son ampliamente ligados a las proteínas del suero.

Glibenclamida

La acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede ser potenciada por ciertas drogas, incluyendo medicamentos anti-inflamatorios y otros fármacos que se unen fuertemente a proteínas, salicilatos, sulfonamidas, cloramfenicol, probenecid, cumarinas, inhibidores de la monoamino oxidasa, y beta-adrenérgicos. Cuando estos fármacos se administran a un paciente que está recibiendo **GLIDANIL MET**, el paciente debe ser monitorizado cuidadosamente por la hipoglucemia. Cuando estos fármacos se retiran de un paciente que recibe **GLIDANIL MET**, el paciente debe ser monitorizado cuidadosamente por la pérdida de control de la glucemia.

Se ha informado una posible interacción entre la glibenclamida y ciprofloxacina, un antibiótico fluoroquinolona, lo que resulta en una potenciación de la acción hipoglucémica de la glibenclamida. El mecanismo de esta interacción no se conoce. Se ha reportado una potencial interacción entre miconazol oral y agentes hipoglucémicos orales que conduce a la hipoglucemia severa. No se sabe si esta interacción ocurre también con las preparaciones por vía intravenosa, tópicos o vaginales de miconazol.

Metformina clorhidrato

Furosemida

Un estudio de interacción a dosis única de metformina y furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectados por la coadministración. La furosemida aumentó la C_{max} plasmática de metformina y la sangre en un 22% y el AUC en sangre 15%, sin ningún cambio significativo en el aclaramiento renal de metformina. Cuando se administra con metformina, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menores, respectivamente, que cuando se administra solo, y la vida media terminal se redujo en 32%, sin ningún cambio significativo en el aclaramiento renal de furosemida. No se dispone de información acerca de la interacción de la

metformina y la furosemida cuando se coadministran crónicamente.

Nifedipino

Un estudio de interacción a dosis única de metformina y nifedipino en voluntarios sanos normales demostró que la coadministración de nifedipino aumentó la C_{max} plasmática de metformina y el AUC en un 20% y 9%, respectivamente, y aumento de la cantidad excretada en la orina. T_{max} y la vida media no se vio afectada. Nifedipino parece aumentar la absorción de metformina. La metformina tuvo efectos mínimos sobre el nifedipino.

Fármacos catiónicos

Los fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim o vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para la interacción con la metformina al competir por los sistemas comunes de transporte tubular renal.

Semejante interacción entre metformina y cimetidina oral se ha observado en voluntarios sanos, en estudios de interacción farmacológica entre cimetidina – metformina a dosis única y múltiples, con un 60% de incremento de la concentración máxima de metformina en plasma y en sangre total y un 40% de incremento del área bajo la curva (ABC) de metformina en plasma y en sangre total.

No hubo cambios en la vida media de eliminación en el estudio de dosis única. Metformina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque estas interacciones siguen siendo teóricas (excepto cimetidina), se recomienda supervisión cuidadosa del paciente y ajuste de dosis de **GLIDANIL MET** y/o del fármaco interferente en pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que se excretan a través de los túbulos proximales del sistema de secreción renal.

Otros

En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina y propranolol y de metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se administra en los estudios de interacción de dosis única.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales con la combinación de **GLIDANIL MET**. Los siguientes datos se basan en los resultados de los estudios realizados con los productos individuales.

Glibenclamida

Los estudios realizados en ratas con glibenclamida sola en dosis de hasta 300 mg/kg/día (aproximadamente 145 veces la dosis diaria máxima recomendada en humanos [MRHD] de 20 mg para el componente de glibenclamida del **GLIDANIL MET** basado en comparaciones del área de superficie corporal) durante 18 meses no revelaron efectos cancerígenos. En un estudio de oncogenicidad a 2 años de glibenclamida en ratones, no hubo evidencia de tumores relacionados con el tratamiento.

No hubo evidencia de potencial mutagénico de glibenclamida solo en los siguientes ensayos *in vitro*: Ensayo de microsomas de Salmonella (prueba de Ames) y en el análisis de elución alcalina y de daño del ADN.

Metformina clorhidrato

No se encontró evidencia de carcinogenicidad con metformina sola tanto en ratones macho o hembra. De manera similar, no se evidenció potencial tumorigénico con metformina sola en ratas macho. Hubo sin embargo, un aumento en la incidencia de pólipos benignos del estroma uterino en ratas hembras tratadas con 900 mg/kg/día de metformina sola.

No hubo pruebas de un potencial mutagénico de metformina sola en los siguientes ensayos *in vitro*: Ensayo de Ames (*S. typhimurium*), prueba de mutación genética (células de linfoma de ratón), o el test de aberraciones cromosómicas (linfocitos humanos). Los resultados en el ratón *in vivo* de prueba micronúcleos también fueron negativos.

La fertilidad de ratas macho o hembra no se vio afectada por la metformina sola cuando se administra en dosis tan altas como 600 mg/kg/día, que es aproximadamente 3 veces la dosis MRHD del componente metformina de **GLIDANIL MET** basado en comparaciones del área de superficie.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría B

Información reciente sugiere claramente que los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo se asocian con una mayor incidencia de anomalías congénitas. La mayoría de los expertos recomiendan que la insulina se utilice durante el embarazo para mantener la glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal. Como los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, **GLIDANIL MET** no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese estrictamente necesario. (Ver más abajo.)

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas con **GLIDANIL MET** o de sus componentes individuales. No se han llevado a cabo estudios en animales con la combinación de los productos del **GLIDANIL MET**. Los siguientes datos se basan en los resultados de los estudios realizados con los productos individuales.

Glibenclámda

Los estudios de reproducción fueron realizados en ratas y conejos a dosis de hasta 500 veces la dosis MRHD de 20 mg del componente de glibenclámda del **GLIDANIL MET** basado en comparaciones del área de superficie y no revelaron evidencia de alteraciones en la fertilidad o daño al feto debido a la glibenclámda.

Metformina clorhidrato

La metformina por sí sola no fue teratogénico en ratas o conejos a dosis de hasta 600 mg/kg/día. Esto representa una exposición de aproximadamente 2 y 6 veces la dosis MRHD de 2000 mg del componente metformina de **GLIDANIL MET** basado en comparaciones de la superficie corporal para ratas y conejos, respectivamente. Determinación de las concentraciones fetales demostró una barrera placentaria parcial a la metformina.

Efectos no teratogénicos: Hipoglicemia severa prolongada (4-10 días) ha sido reportado en recién nacidos de madres que recibieron un fármaco sulfonilurea en el momento del parto. Esto ha sido reportado más frecuentemente con el uso de agentes con vidas medias prolongadas. No se recomienda utilizar **GLIDANIL MET** durante el embarazo. Sin embargo, si se utiliza, **GLIDANIL MET** debe suspenderse al menos 2 semanas antes de la fecha probable de parto.

Lactancia

Aunque no se sabe si la glibenclámda se excreta en la leche humana, se sabe que algunas sulfonilureas se excretan en la leche humana. Los estudios en ratas lactantes indican que la metformina se excreta en la leche y alcanza niveles comparables a los de plasma. Estudios similares no se han llevado a cabo en madres lactantes. Debido a que puede existir la posibilidad de hipoglucemia en los lactantes, debe tomarse una decisión, si suspender la lactancia o suspender **GLIDANIL MET**, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Si **GLIDANIL MET** se interrumpe, y si la dieta por sí sola es insuficiente para controlar la glucosa en sangre, debe ser considerada la terapia con insulina.

Uso pediátrico

La eficacia y seguridad de glibenclámda/metformina tabletas fueron evaluados en un ensayo aleatorizado de 26 semanas, doble ciego, controlado con activo que involucró a un total de 167 pacientes pediátricos (entre 9-16 años de edad) con diabetes tipo 2. No se demostró estadísticamente que la combinación **Glibenclámda/Metformina tabletas** sea superior a la metformina o glibenclámda individualmente con respecto a la reducción de la HbA_{1c} desde la línea base. Ningún hallazgo

de seguridad inesperada fue asociado a la **Glibenclámda/Metformina tableta** en este ensayo.

Uso Geriátrico

De los 642 pacientes que recibieron la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) en estudios clínicos a doble ciego, el 23,8% eran mayores de 65 años, mientras que el 2,8% eran mayores de 75 años. De los 1302 pacientes que recibieron la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) en estudios clínicos abiertos, el 20,7% eran mayores de 65 años, mientras que el 2,5% eran mayores de 75 años. Ninguna diferencia en la seguridad o eficacia fueron observadas entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otro reporte de experiencia clínica no identificó diferencias en la respuesta entre los ancianos y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Se sabe que metformina clorhidrato se excreta principalmente por el riñón y debido a que el riesgo de sufrir reacciones adversas a la droga es mayor en pacientes con función renal alterada, **GLIDANIL MET** sólo debe utilizarse en pacientes con función renal normal (ver contraindicaciones, advertencias y Farmacocinética). Debido a que el envejecimiento se asocia con una función renal reducida, **GLIDANIL MET** debe utilizarse con precaución a medida que aumenta la edad. Se debe tener cuidado al seleccionar la dosis y debe basarse en una vigilancia cuidadosa y regular de la función renal. En general, los pacientes de edad avanzada no deben ser ajustados a la dosis máxima de Glibenclámda/metformina tableta (véase también advertencias y dosis y vía de administración).

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos a doble ciego con la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) como tratamiento inicial o como terapia de segunda línea, un total 642 pacientes recibieron la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**), 312 recibieron tratamiento con metformina, 324 recibieron terapia de glibenclámda, y 161 recibieron placebo. El porcentaje de pacientes que informaron eventos y tipos de eventos adversos observados en los ensayos clínicos con la combinación (**Glibenclámda/Metformina**) (todas las dosis) como terapia inicial y terapia de segunda línea se enumeran en la siguiente tabla.

Ver cuadro anexo 1.

En un ensayo clínico controlado de rosiglitazona frente a placebo en pacientes tratados con la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) (n= 365), 181 pacientes recibieron la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) con rosiglitazona y 184 recibieron la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) con placebo

Edema fue reportado en 7,7% (14/181) de los pacientes tratados con rosiglitazona en comparación con el 2,2% (4/184) de los pacientes tratados con placebo. Un aumento de peso medio de 3 kg se observó en los pacientes tratados con rosiglitazona.

Reacciones del tipo Disulfiram han sido reportadas muy raramente en pacientes tratados con comprimidos de glibenclámda.

Hipoglucemia

En ensayos clínicos controlados de la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) no hubo episodios de hipoglucemia que requieren intervención médica y/o terapia farmacológica, todos los eventos fueron manejados por los pacientes. La incidencia de síntomas reportados de hipoglucemia (por ejemplo, mareos, temblores, sudoración, y hambre), en el ensayo de la terapia inicial con la combinación (**Glibenclámda/Metformina tableta**) se resume en la **Tabla 2**.

Reacciones Gastrointestinales

La incidencia de efectos secundarios gastrointestinales (GI) (diarrea, náuseas/vómitos y dolor abdominal) en el ensayo de la terapia inicial se resume en la **Tabla 2**. En todos los ensayos con la combinación (**Glibenclamida/Metformina**), los síntomas gastrointestinales fueron los eventos adversos más comunes con la combinación (**Glibenclamida/Metformina**) y fueron más frecuentes con dosis más altas. En ensayos clínicos controlados, menos del 2% de los pacientes abandonaron la terapia con la combinación (**Glibenclamida/Metformina**) debido a eventos adversos gastrointestinales.

Ver cuadro anexo 2.

Según reportes post comercialización en raras ocasiones puede ocurrir ictericia colestásica y hepatitis el cual puede derivar en insuficiencia hepática; **GLIDANIL MET** debe interrumpirse si esto ocurre.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Glibenclamida

La sobredosis de sulfonilureas, incluyendo comprimidos de glibenclamida, puede producir hipoglicemia. Los síntomas hipoglicémicos leves, sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos, deben ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes en la dosis del fármaco y/o patrones de alimentación. Debe continuarse con la monitorización estrecha hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro.

Reacciones de hipoglicemia severa con coma, convulsiones u otros trastornos neurológicos ocurren con poca frecuencia, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se sospecha o diagnostica coma hipoglicémico, el paciente debe recibir rápidamente una inyección intravenosa de una solución concentrada de glucosa (50%). Esto debe ser seguido por una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10%) a una velocidad que mantenga la glucosa en sangre a un nivel por encima de 100 mg/dL. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante un mínimo de 24 a 48 horas, ya que la hipoglicemia puede recurrir tras una aparente recuperación clínica.

Metformina clorhidrato

Se ha producido sobredosis de metformina clorhidrato, incluyendo la ingestión de cantidades > 50 g. Hipoglicemia se informó en aproximadamente el 10% de los casos, pero no ha sido establecido ninguna asociación causal con metformina clorhidrato. Acidosis láctica también se ha reportado en aproximadamente el 32% de los casos de sobredosis de metformina (ver advertencias). La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis puede ser útil para la eliminación del fármaco acumulado de pacientes en los que se sospecha sobredosis de metformina.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

GLIDANIL MET combina glibenclamida y metformina clorhidrato, 2 agentes hipoglucemiantes con mecanismos de acción complementarios, para mejorar el control glicémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Glibenclamida parece disminuir la glucosa en sangre, estimulando la liberación de insulina desde el páncreas, un efecto que depende del funcionamiento de las células beta de los islotes pancreáticos. El mecanismo por el cual la glibenclamida disminuye la glucosa en sangre durante la administración a largo plazo no ha sido claramente establecido. Con la administración crónica en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto de reducción de la glucosa de sangre persiste a pesar de un descenso gradual en la respuesta de secreción de insulina a la droga. Efectos extrapancreáticos pueden estar implicados en el mecanismo de acción de fármacos hipoglucemiantes orales sulfonilureas.

Metformina clorhidrato es un agente antidiabético que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, la reducción de la glucosa plasmática basal y posprandial. Metformina clorhidrato disminuye la producción de glucosa hepática, disminuye la absorción intestinal de la glucosa, y mejora la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación de glucosa periférica y su utilización.

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad

GLIDANIL MET

En estudios de biodisponibilidad con la combinación Glibenclamida/metformina de 2.5 mg/500 mg y 5 mg/500 mg, el área media bajo la concentración plasmática versus la curva de tiempo (ABC) para el componente Glibenclamida fue 18% y 7% respectivamente mayor que la glibenclamida coadministrada con metformina.

Seguido a la administración de un comprimido de la combinación Glibenclamida/Metformina de 5 mg/500mg, ya sea con una solución de glucosa al 20% o una solución de glucosa al 20% con alimentos, no hubo ningún efecto de los alimentos sobre la C_{max} y un efecto relativamente leve de los alimentos en el ABC del componente glibenclamida. El T_{max} para el componente de glibenclamida se redujo de 7,5 horas a 2,75 horas con alimentos en comparación con la misma concentración del comprimido administrado en ayunas con una solución de glucosa al 20%. La significancia clínica del acortamiento del T_{max} para glibenclamida después de los alimentos es desconocida. El efecto de los alimentos sobre la farmacocinética del componente metformina no fue determinado.

Glibenclamida

Estudios de dosis única con comprimidos de glibenclamida en sujetos normales demuestran una absorción significativa de glibenclamida dentro de 1 hora, niveles máximos del fármaco en aproximadamente 4 horas, y niveles bajos pero detectables a las 24 horas. La media de los niveles séricos de glibenclamida, como se refleja en las áreas bajo la curva de concentración plasmática-tiempo, aumenta en proporción a los correspondientes incrementos de la dosis.

Metformina clorhidrato

La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg de metformina clorhidrato en condiciones de ayuno es de aproximadamente 50% a 60%. Los estudios que utilizan dosis orales únicas de metformina en comprimidos de 500mg y 1500mg, y 850mg a 2550mg, indican que hay una falta de proporcionalidad de dosis con dosis crecientes, lo cual es debido a la disminución de la absorción en lugar de una alteración en la eliminación.

Los alimentos disminuyen la cantidad y retrasan ligeramente la absorción de metformina, como se muestra en una disminución de aproximadamente 40 % en la concentración máxima y un 25% menos del AUC en plasma y una prolongación de 35 minutos de tiempo para la concentración máxima en plasma después de la administración de un comprimido de 850 mg de metformina con alimentos, en comparación con la administración de un comprimido a la misma concentración en ayunas. La relevancia clínica de estas reducciones es desconocida.

Distribución

Glibenclamida

Las sulfonilureas se unen extensamente a las proteínas séricas. El desplazamiento desde los sitios de unión a proteínas por efecto de otras drogas puede conducir a un aumento de la acción hipoglucemiante. *In vitro*, la unión a proteínas mostrada por la glibenclamida es predominantemente no iónica, mientras que la de otras sulfonilureas (clorpropamida, tolbutamida, tolazamida) es predominantemente iónica. Fármacos ácidos, tales como fenilbutazona, warfarina y salicilatos, desplazan la unión iónica de las sulfonilureas con las proteínas séricas en un grado mucho mayor que la unión no iónica de la glibenclamida.

Metformina clorhidrato

El volumen aparente de distribución (V/F) de la metformina después de una dosis oral única de 850mg promedió 654 ± 358 L. La unión de metformina a las proteínas plasmáticas es insignificante. Parte de la metformina se distribuye dentro de los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. A dosis clínicas e intervalo de dosificación habitual de metformina, el estado estable de las concentraciones plasmáticas de metformina es alcanzado entre 24 a 48 horas y generalmente menor a 1 mg/ml. En ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina no excedieron de 5 mg/ml, incluso a las dosis máximas.

Metabolismo y eliminación

Glibenclamida

La disminución de glibenclamida en el suero de individuos sanos es bifásica; la vida media terminal es de aproximadamente 10 horas. El principal metabolito de glibenclamida es el 4-trans-hidroxi derivado. Un segundo metabolito, el 3-cis-hidroxi derivado, también se produce. Estos metabolitos probablemente no contribuyen significativamente a la acción hipoglucémica en humanos ya que son sólo débilmente activos (1/400 y 1/40 tan activos, respectivamente, como glibenclamida) en conejos. La glibenclamida se excreta como metabolitos en la bilis y la orina, aproximadamente 50% por cada ruta. Esta ruta de excreción dual es cualitativamente diferente al de otras sulfonilureas, las cuales son excretadas principalmente en la orina.

Metformina clorhidrato

Estudios intravenosos de dosis única en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta sin cambios por la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. El aclaramiento renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la vía principal de eliminación de metformina. Después de la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal dentro de 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 de eritrocitos puede ser un compartimiento de distribución.

INCOMPATIBILIDADES

No han sido determinadas.

LISTA DE EXCIPIENTES

Polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, talco (*), dióxido de titanio (*), alcohol polivinílico (*), polietilenglicol 3000 (*).

(*): Componentes del OPADRY II 85 F 28751

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

LISTA DE EXCIPIENTES

Polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Opadry blanco II 85F28751

VIDA ÚTIL

No usar después de la fecha de vencimiento indicado en el envase mediato o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Investi Farma S.A.
Industria Argentina
Importado por: Laboratorios Siegfried S.A.C.
Telf.: (511) 622 2050
www.siegfried.com.pe
info.peru@siegfried.com.pe
Lima – Perú



Anexo 1.

Tabla 1: Eventos adversos más comunes (> 5%) en estudios clínicos a Doble Ciego con la combinación (Glibenclamida/Metformina) usado como terapia inicial o de segunda línea

	Número (%) de Pacientes			
	Placebo N= 161	Glibenclamida N° 324	Metformina N= 312	Combinación (Glibenclamida/Metformina) N= 642
Infección del tracto respiratorio superior	22 (13.7)	57 (17.6)	51 (16.3)	111 (17.3)
Diarrea	9 (5.6)	20 (6.2)	64 (20.5)	109 (17.0)
Dolor de cabeza	17 (10.6)	37 (11.4)	29 (9.3)	57 (8.9)
Náusea/vómito	10 (6.2)	17 (5.2)	38 (12.2)	49 (7.6)
Dolor abdominal	6 (3.7)	10 (3.1)	25 (8.0)	44 (6.9)
Mareos	7 (4.3)	18 (5.6)	12 (3.8)	35 (5.5)

Anexo 2.

Tabla 2: Síntomas de hipoglucemia o eventos adversos gastrointestinales provenientes del tratamiento durante un ensayo controlado con placebo de la combinación Glibenclamida/Metformina tableta como terapia inicial

Variable	Placebo N= 161	Glibenclamida N= 160	Metformina N= 159	Glibenclamida/ Metformina 1.25 mg / 250 mg N= 158	Glibenclamida/ Metformina 2.5 mg / 500 mg N= 162
Dosis media final	0 mg	5.3 mg	1317 mg	2.78 mg / 557 mg	4.1 mg / 824 mg
Número (%) de pacientes con síntomas de hipoglucemia	5 (3.1)	34 (21.3)	5 (3.1)	18 (11.4)	61 (37.7)
Número (%) de pacientes con eventos adversos gastrointestinales	39 (24.2)	38 (23.8)	69 (43.3)	50 (31.6)	62 (38.3)