

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	GLIBENCLAMIDA
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	5,0 mg
Presentación:	Estuche por 6 blísteres de PVC/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	AUROCHEM PHARMACEUTICALS (INDIA) PVT. LTD., Maharashtra, India.
Número de Registro Sanitario:	M-13-028-A10
Fecha de Inscripción:	15 de marzo de 2013
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Glibenclamida	5,0 mg
Lactosa monohidratada	74,7 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), cuando los niveles de glucosa sanguínea no puedan ser controlados adecuadamente a través de dieta, ejercicio físico y reducción de peso.

Contraindicaciones:

Glibenclamida 5 mg Tabletas no debe utilizarse en:

Diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo I)

Cetoacidosis diabética

Precoma y coma diabéticos.

Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de aproximadamente 30 ml/min)

Pacientes con insuficiencia hepática grave.

Hipersensibilidad a glibenclamida o a alguno de los excipientes, otras sulfonilureas u otras sulfonamidas.

Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

Pacientes en tratamiento con bosentan.

Porfiria

Contiene Lactosa, no administrar en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Precauciones:

Los signos clínicos de hiperglucemia son: aumento de la frecuencia urinaria, sed intensa, sequedad de la boca y piel seca.

Durante el tratamiento con Glibenclamida 5 mg Tabletas deberán controlarse periódicamente los niveles de glucosa en sangre y en orina. Además, se recomienda efectuar mediciones regulares de la proporción de hemoglobina glicosilada (HbA1c).

Al inicio del tratamiento, se deberá informar al paciente sobre los efectos y el riesgo de la utilización de Glibenclamida 5 mg Tabletas y sobre su interacción con medidas dietéticas y ejercicio físico. Debe remarcarse la importancia de una cooperación adecuada.

Hipoglucemia:

Es necesario que durante el tratamiento con cualquier fármaco hipoglucemiante, el paciente y el médico tengan en cuenta el riesgo de una hipoglucemia.

Este tratamiento sólo se debe prescribir a pacientes con una ingesta de alimentos regular (incluyendo el desayuno). Es importante que la ingesta de hidratos de carbono sea regular, debido al riesgo aumentado de hipoglucemia si se retrasa una comida, si se consume una cantidad inadecuada de alimentos o si el alimento tiene un contenido bajo de hidratos de carbono. El riesgo de hipoglucemia es mayor en las dietas bajas en calorías, después de un ejercicio prolongado o extenuante, después de la ingesta de alcohol o durante la administración de una asociación de fármacos hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede producirse después de la administración de sulfonilureas. Algunos casos pueden ser graves y prolongados. Puede ser necesaria la hospitalización, así como la administración de glucosa durante varios días.

La glibenclamida, debido a su duración de acción relativamente larga, puede causar hipoglucemia grave con más frecuencia que las sulfonilureas de acción corta.

Los factores que favorecen la hipoglucemia son:

Falta de cooperación o (más concretamente en pacientes ancianos) incapacidad para cooperar.

Desnutrición, horario irregular de comidas, dejar alguna de las comidas.

Alteraciones de la dieta o ejercicio físico no acostumbrado.

Consumo de alcohol, especialmente si se combina con la ausencia de alguna comida. Insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática grave.

Sobredosis de Glibenclamida 5 mg Tabletas

Trastornos por descompensación del sistema endocrino que alteran el metabolismo de los hidratos de carbono o la contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo en ciertos trastornos del tiroides y en la insuficiencia adrenocortical).

Administración concomitante de otros fármacos.

El paciente deberá informar al médico sobre dichos factores y sobre los episodios hipoglucémicos que pueden indicar la necesidad de extremar el control. Si es necesario se modificará la dosis de Glibenclamida 5 mg Tabletas. Esto también es válido cuando el paciente enferma durante el tratamiento o cuando cambia los hábitos de vida.

Estos síntomas de hipoglucemia que reflejan la contrarregulación adrenérgica del cuerpo, pueden ser más leves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla más

paulatinamente, cuando existe una neuropatía autonómica (trastorno de una parte del sistema nervioso) o cuando el paciente está recibiendo un tratamiento concomitante con betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros fármacos simpaticolíticos.

La hipoglucemia puede casi siempre controlarse con rapidez gracias a la ingesta inmediata de hidratos de carbono (glucosa o azúcar, por ejemplo terrones de azúcar, zumos de fruta o té azucarados) los pacientes deberán llevar siempre consigo un mínimo de 20 g de glucosa. Para evitar complicaciones incluso podría necesitarse la asistencia de otras personas. Los edulcorantes artificiales son ineficaces para controlar la hipoglucemia.

A pesar de que las contramedidas en principio tengan éxito, puede reaparecer la hipoglucemia por lo que este tipo de pacientes deberán permanecer bajo estrecha vigilancia médica. La hipoglucemia grave o un episodio prolongado que sólo pueda controlarse temporalmente con las cantidades usuales de azúcar, requerirá además tratamiento inmediato y control médico y en ciertos casos, hospitalización.

Cuando el paciente deba tratarse por un médico distinto del habitual (debido por ejemplo a hospitalización, accidente, enfermedad mientras está de vacaciones) deberá informar a éste sobre su condición diabética y sobre el tratamiento previo que estaba recibiendo.

En situaciones de stress (p.e. traumatismos, operaciones, infecciones febriles) puede alterarse la regulación de la glucemia y ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener un buen control metabólico.

Insuficiencia renal y hepática: En estos pacientes el riesgo de hipoglucemia es mayor. No se recomienda la administración de glibenclamida, ya que la semivida prolongada también favorece la hipoglucemia.

Mayores de 65 años: En estos pacientes el riesgo de hipoglucemia es mayor. Se recomienda evitar las sulfonilureas de acción prolongada como la glibenclamida debido al mayor riesgo de hipoglucemia.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso en embarazo y lactancia:

La glibenclamida no debe ser administrada durante el embarazo; en caso necesario deberá sustituirse por insulina. Las pacientes que planeen embarazarse deberán comunicarlo a su médico.

Para prevenir su posible ingestión a través de la leche materna, no debe administrarse Glibenclamida en mujeres que se encuentren lactando.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Para obtener los mejores resultados del tratamiento con Glibenclamida 5 mg Tabletas , tan importante como seguir una pauta regular en la toma del preparado, es seguir una dieta adecuada, realizar ejercicio físico regular y suficiente y si es necesario reducir el peso.

Durante el ejercicio excesivo puede desatarse una crisis hipoglucémica, por tanto, si se toma este medicamento hay que tratar de no realizar ejercicios muy agotadores.

Efectos indeseables:

Debido a que la glibenclamida disminuye los niveles sanguíneos de glucosa, puede producir hipoglucemia (en ocasiones prolongada y severa). Esto sucede cuando hay una desproporción entre la posología, la dieta, el ejercicio físico y otros factores que influyen sobre el metabolismo.

Reacciones adversas más frecuentes:

Síntomas de la hipoglucemia: pueden incluir cefalea, apetito desmedido, náuseas, vómito, astenia, somnolencia, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, falta de concentración, hipodinamia, hipo reactividad, depresión, confusión, trastornos del lenguaje, afasia, trastornos visuales, temblor, trastornos sensoriales, mareo, sensación de impotencia, pérdida del

autocontrol, delirio, crisis convulsivas, estupor y pérdida de la conciencia hasta el coma, respiración superficial y bradicardia.

Pueden presentarse, además, signos de respuesta adrenérgica compensatoria como: diaforesis, piel húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas. El cuadro clínico de un ataque de hipoglucemia puede confundirse con el de un ataque cardíaco. Los síntomas casi siempre desaparecen al corregir la hipoglucemia.

Especialmente al inicio del tratamiento con Glibenclamida, puede haber cambios en la refracción ocular debido a la normalización de la glucosa en sangre.

Reacciones adversas poco frecuente:

Puede haber elevación de los niveles de enzimas hepáticas y trastornos de la función del hígado (por ejemplo, colestasis e ictericia) y hepatitis (reversibles al suspender la Glibenclamida, aunque pudieran progresar a insuficiencia hepática severa).

Reacciones adversas raras:

Reacciones de hipersensibilidad cutánea, posibles reacciones de alergia cruzada a sulfonamidas y derivados sulfamídicos, disminución de la tolerancia al alcohol.

Raramente alteraciones del sistema hematopoyético (disminución de la cifra de plaquetas, eritrocitos y leucocitos) y anemia hemolítica (rara), que en principio son reversibles a la suspensión de la glibenclamida.

Trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica.

Reacciones adversas muy raras:

Puede presentarse intolerancia gastrointestinal (náuseas, sensación de plenitud gástrica) leve y pasajera que generalmente no amerita suspensión del tratamiento.

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso con desarrollo de disnea e hinchazón de labios, cara, garganta y lengua.

Pueden presentarse reacciones de fotosensibilidad con desarrollo de urticaria.

Posología y modo de administración:

Inicialmente, la dosis de Glibenclamida 5 mg Tabletas deberá ser establecida por el médico en función de los niveles de glucemia. La dosis deberá ser la mínima eficaz. El tratamiento deberá ser iniciado y controlado por el médico y el paciente deberá respetar las dosis y tiempos de administración prescritos.

Se debe indicar al paciente que el olvido de una toma nunca deberá corregirse con una dosis mayor. Las medidas para subsanar cualquier error (en particular, olvidar una toma o dejar una comida) o el que una dosis no pueda tomarse a la hora prescrita, deberán ser acordadas entre el médico y el paciente. Cuando se descubra que se ha tomado una dosis demasiado alta o una dosis de más, deberá notificarse inmediatamente al médico.

Las recomendaciones posológicas descritas a continuación son una orientación sobre las dosis habituales para la mayoría de los pacientes. Si se considera apropiado para un paciente en concreto se pueden utilizar otras dosis iniciales o de mantenimiento, menores a las propuestas.

Adultos Dosis inicial y determinación de la dosis

La dosis inicial es, por lo general de 2,5 mg a 5 mg de Glibenclamida 5 mg Tabletas al día. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis mínima posible, lo que se aplica, en particular a pacientes con tendencia a hipoglucemia (ver sección 4.4) o con un peso inferior a 50 kg.

En caso necesario puede aumentarse la dosis diaria. Se recomienda ir incrementándola de modo gradual, en fracciones no superiores a 2,5 mg a intervalos de una a dos semanas, debiendo servir de guía para este incremento, los resultados del control de la glucemia.

Dosis en pacientes con diabetes controlada. Dosis máximas

Dosis única

La dosis única es, por lo general, de 2,5 a 10 mg de glibenclamida ($\frac{1}{2}$ a 2 comprimidos de Glibenclamida 5 mg Tabletas). No debe sobrepasarse la dosis única de 10 mg.

Dosis diaria

La dosis diaria habitual es de 5 a 10 mg de glibenclamida (1 a 2 comprimidos de Glibenclamida 5 mg Tabletas). Si se utilizan dosis diarias superiores a 10 mg se deben dividir, al menos, en dos tomas separadas.

No debe sobrepasarse la dosis diaria total de 15 mg de glibenclamida (3 comprimidos), ya que dosis diarias superiores, de hasta 20 mg de glibenclamida (4 comprimidos), representan una mayor eficacia sólo en casos excepcionales.

Distribución de las dosis

La distribución y el momento de administración de las dosis, deberán ser establecidas por el médico, teniendo en cuenta los hábitos del paciente. El paciente debe seguir el horario de comidas establecido, una vez administrados los comprimidos.

Normalmente es suficiente una dosis única al día. Se recomienda ingerir los comprimidos con un vaso de agua, por la mañana, inmediatamente antes del desayuno o la primera comida abundante del día. No se aconseja administrar más de 10 mg por toma, por lo que en pacientes que precisen mayor dosis se recomienda dividir la dosis en dos tomas, una toma antes de la primera comida abundante y la dosis restante, antes de la cena.

Reajuste de las dosis

La necesidad de Glibenclamida 5 mg Tabletas puede disminuir a medida que se prolonga el tratamiento, ya que la propia mejoría en el control de la diabetes está asociada con una mayor sensibilidad a la insulina. Para evitar una hipoglucemia, se debería considerar la reducción gradual o la supresión del tratamiento con Glibenclamida 5 mg Tabletas.

También deberá considerarse un reajuste de la dosis siempre que: varíe el peso del paciente cambien los hábitos del paciente aparezcan otros factores que aumenten la sensibilidad a la hiperglucemia o a la hipoglucemia

Cambio desde otros antidiabéticos orales a Glibenclamida 5 mg Tabletas

No existe una equivalencia exacta entre dosis de otros antidiabéticos orales y Glibenclamida 5 mg Tabletas. Cuando se deba cambiar desde otros antidiabéticos orales a Glibenclamida 5 mg Tabletas, se recomienda seguir el mismo procedimiento que cuando se inicia el tratamiento, comenzando con dosis diarias de 2,5 a 5 mg de Glibenclamida ($\frac{1}{2}$ a 1 comprimido). Esto es válido incluso en los casos en los que el paciente cambia la dosis máxima de otro antidiabético oral por Glibenclamida 5 mg Tabletas.

Deberá tenerse en cuenta la potencia y duración de acción del antidiabético que se estaba administrando previamente. Si se reemplaza una sulfonilurea hipoglucemiante de vida media prolongada, puede ser necesario un periodo de varios días sin tratamiento para evitar un efecto aditivo de ambos productos, que podría provocar una hipoglucemia.

Duración del tratamiento

El tratamiento con Glibenclamida 5 mg Tabletas es generalmente un tratamiento de larga duración.

Pacientes mayores de 65 años: se recomienda iniciar con la dosis mínima posible.

En los pacientes con riesgo de hipoglucemia:

Hiponutridos o malnutridos

Con patologías endocrinas graves o mal compensadas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenocorticotropa)

Finalización de un tratamiento con corticosteroides prolongado y/o a dosis elevadas

Vasculopatía grave (enfermedad coronaria grave, patología carotídea grave, enfermedad vascular difusa).

Se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis mínima posible

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Niños:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Alcohol. Esteroides anabólicos. Analgésicos. Neomicina. Claritromicina. Ciprofloxacino. Norfloxacino. Cloramfenicol. Trimetropin. Anticoagulantes. Antidepresivos. Miconazol. Ketotifeno. Ritonavir.

Uso en Embarazo y lactancia:

La glibenclamida no debe ser administrada durante el embarazo; en caso necesario deberá sustituirse por insulina. Las pacientes que planeen embarazarse deberán comunicarlo a su médico. Para prevenir su posible ingestión a través de la leche materna, no debe administrarse Glibenclamida en mujeres que se encuentren lactando

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectadas como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o a consecuencia de la reducción de la capacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones donde estas capacidades sean de especial importancia (por ej. Conducir un automóvil o manejo de maquinaria).

Sobredosis:

Signos y síntomas

Tanto la intoxicación aguda como el tratamiento a largo plazo con dosis demasiado altas de glibenclamida, pueden dar lugar a una hipoglucemia grave, prolongada, con amenaza para la vida.

Tratamiento

Tan pronto como se descubra que existe una intoxicación por sobredosis, debe notificarse urgentemente al médico. El paciente deberá tomar inmediatamente azúcar, si es posible en forma de glucosa, hasta que el médico pueda hacerse cargo del tratamiento de la intoxicación. Es necesario controlar estrictamente al paciente hasta que se encuentre fuera de peligro. Deberá tenerse en cuenta que la hipoglucemia y sus signos clínicos, pueden volver después de una recuperación inicial.

En ocasiones, puede ser necesario el ingreso hospitalario, incluso como medida precautoria. En particular las sobredosis significativas y reacciones graves, con signos tales como pérdida de conciencia u otros trastornos neurológicos de gravedad, deben considerarse emergencias y requieren tratamiento inmediato e ingreso hospitalario. Cuando el paciente esté inconsciente, está indicado el administrarle una solución concentrada de glucosa (p.e. en adultos comenzando con 40 ml de una solución al 20%). Alternativamente debe considerarse, en adultos, la administración de glucagón (p.e. en dosis de 0,5 a 1 mg i.v., s.c. o i.m.). En particular, cuando se trate la hipoglucemia en niños, la dosis de glucosa administrada debe ajustarse con mucha exactitud, dada la posibilidad de una hiperglucemia peligrosa, debiéndose vigilar estrechamente la glucemia.

Una vez se haya normalizado el déficit de glucosa en sangre, es necesario, por regla general, administrar una solución intravenosa de glucosa, a una concentración más baja (10 %), para asegurar que la hipoglucemia no se presente de nuevo. El nivel de glucosa en sangre debe ser cuidadosamente monitorizado durante 24 horas, como mínimo. En casos graves, de duración prolongada, puede persistir durante varios días una hipoglucemia o el peligro de una recidiva hipoglucémica.

La diálisis no resulta de utilidad, debido a la fuerte unión de glibenclamida a las proteínas.

En los pacientes que hayan ingerido cantidades del producto que supongan un riesgo para la vida, si el paciente está consciente y no ha pasado más de una hora desde la ingestión, se puede considerar administrar carbón activado y/o realizar un lavado de estómago.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes, excl. Insulinas. Sulfonamidas, derivados de urea., código ATC: A10BB01

Como otras sulfonilureas, la glibenclamida cierra los canales de potasio dependientes de ATP (KATP) de las células β pancreáticas. La estabilización de la salida de potasio produce la despolarización de la membrana de las células β y la activación de los canales de calcio de tipo L. El flujo de calcio que entra en las células pancreáticas, estimula la secreción de insulina.

Tanto en individuos sanos, como en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II), la glibenclamida disminuye la concentración hemática de glucosa al estimular la liberación de insulina de las células beta del páncreas. Este efecto se realiza en interacción con la glucosa (mejoría de la respuesta de las células beta al estímulo fisiológico de la glucosa). Se ha observado que la glibenclamida tiene también efectos extrapancreáticos: reduce la producción hepática de glucosa y aumenta la capacidad de unión y de respuesta de la insulina en los tejidos periféricos.

Tras una dosis única, por la mañana, el efecto hipoglucemiante puede observarse durante 24 horas, aproximadamente. En el tratamiento a largo plazo, dicho efecto persiste mientras los niveles de insulina vuelven al valor normal.

La glibenclamida posee una acción diurética leve y aumenta el aclaramiento hídrico.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Tras la administración oral, la glibenclamida se absorbe rápidamente. La absorción no es significativamente influenciada por la ingesta de alimento.

La biodisponibilidad de la glibenclamida desde los comprimidos, es del 70% aproximadamente. Al cabo de 2 a 4 horas, se alcanzan máximos de concentración sérica. La vida media sérica de la glibenclamida tras la administración intravenosa, es aproximadamente de 2 horas. Tras la administración oral es de 2 a 5 horas, aunque algunos estudios sugieren que en pacientes con diabetes mellitus, puede existir una vida media más prolongada de 8 a 10 horas. No se produce acumulación.

La unión a proteínas de la glibenclamida es superior al 98%. In vitro, esta unión es predominantemente no iónica.

La glibenclamida se metaboliza en el hígado por el citocromo P450. Las isoformas implicadas, aunque no se conoce en qué medida, son las 2C9, 2C19 y 3A4. Por lo tanto, cuando se administre glibenclamida de forma concomitante con otros fármacos que se metabolicen por 2C9, 2C19 y 3A4 se debería monitorizar los niveles plasmáticos de glucosa.

El metabolito principal es la 4-trans-hidroxiglibenclamida, otro es la 3-cis-hidroxiglibenclamida. Estos metabolitos de la glibenclamida contribuyen al efecto hipoglucemiante.

La excreción de los metabolitos tiene lugar por las vías urinaria y biliar, aproximadamente a partes iguales por cada vía, y se completa a las 45 a 72 horas. En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la excreción biliar, proporcional a la gravedad de la insuficiencia renal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

DL₅₀ tras administración oral:

ratón >15 g/kg

rata >15 g/kg

cobaya >15 g/kg

conejo >10 g/kg

perro >10 g/kg

DL₅₀ tras inyección intraperitoneal: rata 6,3 a 8,4 g/kg

Toxicidad crónica

Dosis orales diarias de 11 mg/kg de peso (200 ppm) en ratas y 20 mg/kg de peso en perros durante 18 meses, se toleraron sin signos de toxicidad.

Toxicología de la reproducción

Los estudios de teratogenicidad en ratas y conejos no han mostrado indicaciones de efectos teratógenos achacables a la glibenclamida. Sin embargo, tras la administración de dosis muy altas de glibenclamida (cien veces la dosis terapéutica diaria máxima) administradas en la fase de organogénesis se observaron lesiones embriotóxicas (malformaciones oculares). Tales lesiones pueden interpretarse como una consecuencia del descenso excesivo de los niveles de glucosa hemática y pueden también estar causados por la hipoglucemia inducida por insulina.

Se han descrito deformaciones de los huesos de las extremidades en las crías tras la administración de dosis muy elevadas de glibenclamida a ratas durante la gestación o la lactancia. Estos hallazgos se consideran efectos peri y/o postnatales.

Al administrar a conejos dosis excesivamente altas, la muerte fetal intrauterina fue más frecuente que en los controles y se produjeron abortos. Existen resultados contradictorios con respecto a un aumento de la incidencia de muerte embriofetal intrauterina tras dosis extremadamente altas a ratas y ratones.

Se han observado malformaciones en niños de mujeres tratadas con glibenclamida durante el embarazo. No puede excluirse una relación causal con la glibenclamida. Al respecto debe señalarse que la incidencia de malformaciones está incrementada en diabetes deficientemente controlada, independientemente del tipo de medicación.

Mutagenicidad

Un estudio en microsomas/Salmonella (test de Ames), no mostró ninguna indicación de mutagenicidad. Esto ha sido confirmado por otros ensayos de mutagenicidad, descritos en la literatura.

Oncogenicidad

Un estudio de oncogénesis en ratones, con dosis de hasta 3000 mg/kg inclusive, diariamente, durante 2 años, no mostró ninguna indicación de promoción o inducción de carcinogenicidad.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2019.