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

DISPOSICIÓN N° 7156

BUENOS AIRES, 07 OCT 2014

VISTO, el Expediente nº 1-47-23037-12-8 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A., solicita se autorice una nueva forma farmacéutica para la especialidad medicinal denominada AGLUCIDE / GLICLAZIDA, autorizada por Certificado n° 42.469.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/94, Decreto N° 150/92 (t.o Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

Que como surge de la información aportada la firma recurrente ha cumplido con los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nº 1490/92 y nº 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A. la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA, en la concentración de GLICLAZIDA 60 mg, para la especialidad medicinal que se denominará AGLUCIDE® MR 60, con la siguiente composición de excipientes: HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 136 mg, SILICE COLOIDAL 1,2 mg, LAURIL SULFATO DE SODIO 1,2 mg, CARBONATO DE SODIO 8 mg, FOSFATO BICALCICO DIHIDRATO 80 mg, LACTOSA 109,6 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg; a expenderse en envases: BLISTER ALU/PVC AMBAR, envases con 15, 20, 30, 40, 60, 90 y 100 COMPRIMIDOS DE LIBERACION MODIFICADA; efectuándose su elaboración en el laboratorio LABORATORIOS BETA S.A. con plata sita en Ruta N° 5 3753, Parque Industrial La Rioja, Provincia de La Rioja; con la condición de expendio de venta BAJO RECETA y un período de vida útil de

VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE.

ARTICULO 2º - Acéptanse los proyectos de rótulos de fojas 22 a 24 y prospectos de fojas 26 a 43.

ARTICULO 3º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado nº 42.469 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 4º - Inscríbase al producto antes mencionado, en sus diferentes formas farmacéuticas y demás especificaciones que surjan de los artículos precedentes en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización de la nueva forma farmacéutica autorizada por la presente Disposición, el titular de la misma deberá notificar a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5743/09.

ARTICULO 6º - Anótese, gírese al Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, y por Mesa de Entradas notifíquese el interesado y hágasele entrega de la copia

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

DISPOSICIÓN Nº 7156

autenticada de la presente Disposición junto con los proyectos de rótulos y prospectos autorizados. Cumplido, archívese.

Expediente nº 1-47-23037-12-8

DISPOSICIÓN Nº

vr

7156

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

7156

PROYECTO DE ROTULO

AGLUCIDE® MR 60
GLICLAZIDA
Comprimidos de liberación modificada

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

Contenido: 15 comprimidos de liberación modificada.

FORMULA
Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Gliclazida	60 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa, sílice coloidal, lauril sulfato de sodio, carbonato de sodio, fosfato bicálcico dihidrato, lactosa y estearato de magnesio	c.s.

Posología: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BETA S.A.
Avenida San Juan 2266 - (C1232AAR) - CABA.
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.
Directora técnica: Liliana D. Gil - Farmacéutica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°: 42.469

NOTA: El mismo proyecto de rótulo para envases con 20, 30, 40, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación modificada.

LABORATORIOS BETA S.A
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9959 - Libro 8 - Folio 85

LABORATORIOS BETA S.A
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

PROYECTO DE PROSPECTO

AGLUCIDE® MR 60
GLICLAZIDA
Comprimidos de liberación modificada

Venta Bajo Receta | Industria Argentina

FORMULA
Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Gliclazida	60	mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	136	mg
Silice coloidal	1,2	mg
Lauril sulfato de sodio	1,2	mg
Carbonato de sodio	8	mg
Fosfato bicálcico dihidrato	80	mg
Lactosa	109,6	mg
Estearato de magnesio	4	mg

ACCION TERAPEUTICA
Hipoglucemiante oral; estimula la secreción de insulina desde las células beta del páncreas; secundariamente puede inducir efectos extrapancreáticos que ayudan a su acción hipoglucemiante (por ej.: aumento de la sensibilidad periférica a la insulina).

INDICACIONES
Pacientes con diabetes no insulino-dependiente tipo 2 (diabetes del adulto, del anciano) en los cuales no se ha conseguido un conveniente control de la glucemia con una dieta adecuada.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Acción farmacológica
Propiedades metabólicas: la gliclazida reduce la glucemia a través de la estimulación de la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes de Langerhans. El aumento de la secreción de insulina y péptido C persiste luego de dos años de tratamiento.
En pacientes diabéticos tipo 2 restaura el primer pico de secreción de insulina en respuesta a la glucosa y aumenta la segunda fase de secreción de insulina. Se observa un aumento significativo de la secreción de insulina en respuesta a la estimulación inducida por una comida o glucosa. De este modo, la gliclazida amortigua los picos de hiperglucemia postprandiales.
El riesgo de hipoglucemia es bajo debido a su acción progresiva.
Propiedades microvasculares: la disminución de la adhesividad y la agregación plaquetaria, el enlentecimiento del recambio de plaquetas y la normalización de la actividad fibrinolítica endotelial son acciones que han sido confirmadas clínicamente en todas las formas de diabetes insulino y no insulino-dependiente.
La gliclazida retardaría la evolución de la retinopatía diabética al estado no proliferativo.
En la nefropatía diabética, la administración prolongada de gliclazida no modificó la función renal que permaneció estable, acompañándose de una disminución significativa de la proteinuria y

LABORATORIOS BETA S.A.
LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

paralelamente de un mejor control de la presión arterial y de la glucemia.

Farmacocinética

Los niveles plasmáticos aumentan progresivamente durante las primeras 6 horas, alcanzando una meseta que se mantiene desde las 6 hasta las 12 horas luego de la administración. La variabilidad intraindividual es baja.

La gliclazida es completamente absorbida. La ingesta de alimentos no afecta la velocidad ni el grado de absorción. La relación entre la dosis administrada y el área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo es lineal hasta una dosis de 120 mg.

La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 94%. El volumen de distribución es de alrededor de 30 litros.

La gliclazida es extensamente metabolizada, principalmente en el hígado; el principal metabolito sanguíneo representa un 2 a un 3 % de la dosis total y carece de actividad hipoglucemiante pero conserva las propiedades hemobiológicas. No se han detectado metabolitos activos en plasma.

La excreción se produce principalmente por vía urinaria: menos del 1% de la dosis ingerida se elimina sin cambios por orina. La vida media de eliminación varía entre 12 y 20 horas.

No se han detectado cambios clínicamente significativos de los parámetros farmacocinéticos en pacientes ancianos.

Una dosis única diaria de AGLUCIDE MR 60 mantiene concentraciones plasmáticas efectivas de gliclazida a lo largo de 24 horas.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis diaria de AGLUCIDE MR 60 varía entre 30 y 120 mg por vía oral en una sola toma junto con el desayuno. El comprimido debe ingerirse sin masticarlo ni disolverlo en la boca.

Si se olvida tomar una dosis, no se debe aumentar la dosis al día siguiente.

Como con todos los medicamentos hipoglucemiantes, la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta metabólica (glucemia, hemoglobina glicada) de cada paciente.

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada es de 30 mg diarios (medio comprimido de AGLUCIDE MR 60). Si se logra un control adecuado de la glucemia, se la puede mantener.

Si la glucemia no se logra controlar adecuadamente, se puede aumentar la dosis a 60, 90 o 120 mg diarios, en pasos sucesivos. El intervalo entre cada incremento de la dosis debe ser de al menos un mes, excepto en los pacientes en los cuales la glucemia no se ha reducido luego de dos semanas de tratamiento. En esos casos se puede aumentar la dosis al final de la segunda semana de tratamiento.

La dosis máxima recomendada es de 120 mg diarios.

Cambio de comprimidos de AGLUCIDE (80 mg de gliclazida) a AGLUCIDE MR 60 (60 mg de gliclazida)

Un comprimido de AGLUCIDE es comparable a medio comprimido de AGLUCIDE MR 60 (30 mg de gliclazida). El cambio debe realizarse controlando cuidadosamente la glucemia.

Cambio de otro agente antidiabético oral a AGLUCIDE MR 60

AGLUCIDE MR 60 puede ser usado para reemplazar a otros agentes antidiabéticos orales.

Cuando se realiza el cambio a AGLUCIDE MR 60 se debe tener en cuenta la dosis y la vida media del agente antidiabético previo.

En general no es necesario un período de transición. Se debe usar una dosis inicial de medio comprimido de AGLUCIDE MR 60 (30 mg de gliclazida), ajustándola luego según la respuesta de la

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

glucemia del paciente, como se describió previamente.
Cuando el cambio se realiza a partir de una sulfonilurea de vida media prolongada, puede ser necesario un período de unos pocos días libre de tratamiento para evitar el efecto aditivo de los dos productos, que podría provocar hipoglucemia.
Cuando se cambia el tratamiento también se debe usar el procedimiento descripto para iniciar la terapia con AGLUCIDE MR 60; es decir, comenzar con medio comprimido (30 mg de gliclazida) una vez al día y ajustar la dosis de forma escalonada dependiendo de la respuesta metabólica.

Tratamiento combinado con otros agentes antidiabéticos

AGLUCIDE MR 60 puede ser administrado en combinación con biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa o insulina.
En pacientes no controlados adecuadamente con AGLUCIDE MR 60 se puede iniciar terapia concomitante con insulina, bajo estrecha supervisión médica.

Pacientes ancianos

En pacientes de más de 65 años de edad se debe usar el mismo régimen de dosificación que en pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada se puede usar el mismo régimen de dosificación que en pacientes con función renal normal, con monitoreo cuidadoso del paciente. Estos datos han sido confirmados en ensayos clínicos.

Niños

No hay datos sobre uso en niños.

Pacientes con riesgo de hipoglucemia

Se recomienda usar la dosis mínima de inicio de 30 mg diarios de gliclazida en pacientes con riesgo de hipoglucemia, incluyendo casos de:
- Desnutrición
- Trastornos endocrinos severos o mal compensados (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal)
- Interrupción de terapia con corticoides prolongada y/o en altas dosis
- Enfermedad vascular severa (enfermedad coronaria severa, enfermedad carotídea severa, enfermedad vascular difusa).

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a la droga, a las sulfonamidas o a las sulfonilureas; estados de descompensación diabética (por ej.: cetoacidosis, coma); embarazo; insuficiencia hepática o renal severa; diabetes tipo I, hipoglucemia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La utilización de gliclazida no exime al paciente de realizar el régimen correspondiente. Deberán realizarse los controles de glucemia diarios correspondientes. La hipoglucemia es un cuadro que puede ocurrir durante el tratamiento con cualquier hipoglucemiante oral. Los beta bloqueantes pueden enmascarar los signos de hipoglucemia. Los episodios hipoglucémicos pueden ocurrir con más probabilidad en las siguientes situaciones:
- Ejercicio extenuante o ingesta conjunta de alcohol.
- Casos de administración injustificada de gliclazida, en los cuales se puede lograr el control del

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9933 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.146

cuadro solamente con la dieta.
- Casos de toma accidental de dosis excesivas, sobre todo tener extrema precaución en pacientes ancianos.
- Casos de alimentación insuficiente o desequilibrada en hidratos de carbono.
- Casos de insuficiencia renal o hepática objetivadas mediante las pruebas de laboratorio correspondientes.

Para evitar estas hipoglucemias, se recomienda comenzar el tratamiento de una diabetes no insulino-dependiente con una dieta hipoglucídica o hipocalórica, a fin de controlar las glucemias en ayunas y postprandiales solamente con la dieta. Igualmente se recomienda tener en cuenta la edad del paciente, ya que el objetivo a alcanzar debe ser menos estricto en sujetos ancianos que en sujetos adultos.
La titulación de la dosis debe realizarse en forma progresiva y prudente, controlando los valores de glucemia y glucosuria de 24 horas.
Puede ser necesario un ajuste de la posología en las siguientes situaciones:
- En caso de aparecer manifestaciones de hipoglucemia moderada, asegurar un aporte de glucosa, y luego realizar ajustes en la dieta o en el tratamiento en función de la causa y considerar la disminución de la dosis o la suspensión del fármaco.
- En caso de hipoglucemia grave.
- En caso de hiperglucemia iatrogénica, aumentar progresivamente la dosis, y de no ser suficiente con esta medida, emplear en forma transitoria insulina.
- Diversas circunstancias pueden deteriorar el control de la glucemia conseguido con el producto (estrés, fiebre, traumatismos, infecciones, cirugía). En caso de descompensación de la diabetes puede ser indispensable el empleo transitorio de insulina.

El metabolismo y/o la excreción del producto pueden encontrarse afectados por un deterioro funcional hepático y/o renal.
Se ha informado que el tratamiento prolongado con ciertos hipoglucemiantes orales estuvo asociado con un incremento de la mortalidad de causa cardiovascular. Sobre este aspecto, no hay datos disponibles con el producto.
El tratamiento de pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con sulfonilureas puede provocar anemia hemolítica. La gliclazida es una sulfonilurea, por lo que se debe tener precaución en estos pacientes y considerar tratamiento alternativo.

Interacciones medicamentosas

Han sido comunicados cuadros severos de hipoglucemia con la administración conjunta de gliclazida y miconazol por vía oral. Algunas drogas pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de los agentes del grupo sulfonilurea (fluconazol, antiinflamatorios no esteroides, sulfonamidas, cloranfenicol, tetraciclinas, probenecid, dicumarínicos, inhibidores de la monoaminooxidasa, betabloqueantes, clofibrato, diazepam, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores H2), en tanto que otras pueden deteriorar el control de la diabetes (diuréticos tiazídicos, corticosteroides, hormona tiroidea, estrógenos, anticonceptivos orales, simpaticomiméticos, antagonistas del calcio, fenotiazinas, fenitoína, isoniazida). La ingestión de alcohol etílico puede potenciar el efecto hipoglucemiante. Puede presentarse una eventual reducción de la actividad hipoglucemiante con los barbitúricos. Las sulfonilureas pueden potenciar el efecto anticoagulante de los dicumarínicos. Puede ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante.

Uso en niños

La seguridad y eficacia del producto no han sido convenientemente evaluadas en niños.

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9963 - Libro 8 - Folio 85

LABORATORIOS BETA S.A.
ADOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.148

Embarazo
No hay experiencia con el uso de gliclazida durante el embarazo en humanos.
En estudios en animales, la gliclazida no ha resultado teratogénica. No obstante, la insulina es la medicación de elección para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. Se recomienda, por lo tanto, cambiar los hipoglucemiantes orales por insulina antes de intentar el embarazo o tan pronto como se lo detecte.
Lactancia
Dado que no se cuenta con datos acerca del pasaje de la droga a la leche materna y su repercusión en el lactante, se recomienda evitar el empleo del producto durante la lactancia.
Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias
Los pacientes deben ser advertidos sobre los síntomas de hipoglucemia y deben ser cuidadosos al conducir u operar maquinaria, especialmente al comienzo del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS
Hipoglucemia
Como ocurre con otras sulfonilureas, el tratamiento con AGLUCIDE MR 60 puede causar hipoglucemia si el momento de las comidas es irregular y, en particular, si se saltean comidas. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: cefalea, hambre intensa, náuseas, vómitos, debilidad, alteraciones del sueño, agitación, agresividad, escasa concentración, reducción de la conciencia y de la velocidad de reacción, depresión, confusión, trastornos visuales y de la dicción, afasia, temblor, paresia, alteraciones sensoriales, mareos, sensación de falta de energía, pérdida del autocontrol, delirio, convulsiones, respiración superficial, bradicardia, somnolencia y pérdida de conocimiento, que puede llevar al coma y desenlace fatal.
Además se pueden observar signos de contrarregulación adrenérgica: sudoración, piel fría y húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.
Por lo general los síntomas desaparecen luego de la ingesta de carbohidratos (azúcar). Los edulcorantes artificiales no tienen efecto. La experiencia con otras sulfonilureas indica que la hipoglucemia puede recurrir aun cuando las medidas tomadas hayan sido inicialmente efectivas.
Si el episodio de hipoglucemia es severo o prolongado, aunque se lo haya controlado temporariamente con la ingesta de azúcar, se requiere tratamiento médico inmediato o incluso la hospitalización.
Otras reacciones adversas
Se han informado durante el tratamiento con gliclazida trastornos gastrointestinales tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y constipación, que pueden ser evitados o minimizados si se toma la medicación junto con el desayuno.
Más raramente se han comunicado reacciones cutáneas (eritema, urticaria, prurito). Se ha descripto la aparición de ictericia colestásica, elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis (reportes aislados), alteraciones hematológicas, generalmente reversibles (por ej.: trombocitopenia, agranulocitosis, anemia), alteraciones visuales especialmente al iniciar el tratamiento, debido a los cambios de la glucemia, y síndrome de Lyell con el uso de hipoglucemiantes del grupo sulfonilurea en personas susceptibles.

SOBREDOSIFICACION
Una sobredosis de sulfonilurea puede provocar hipoglucemia.

MA

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 35

LABORATORIOS BETA S.A
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.145

Los síntomas moderados de hipoglucemia, sin pérdida de la conciencia ni signos neurológicos, deben corregirse mediante ingesta de carbohidratos, ajuste y/o cambio de la dieta. Se debe monitorear estrictamente hasta asegurarse que el paciente está fuera de peligro.
En caso de hipoglucemia severa, con coma, convulsiones u otros trastornos neurológicos; ésta debe manejarse como una emergencia médica que requiere hospitalización inmediata.
Si se diagnostica o sospecha coma hipoglucémico, se debe administrar al paciente una inyección intravenosa rápida de solución concentrada de glucosa (20 a 30%). Esta debe ser luego seguida por una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10%) a una velocidad que mantenga la glucemia por encima de 100 mg/dl.
La diálisis no es útil dada la elevada unión de la gliclazida a las proteínas plasmáticas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, consultar al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital General de Niños " Dr. Ricardo Gutiérrez"
Tel: (011) 4962-6666
Hospital General de Niños " Dr. Pedro de Elizalde"
Tel: (011) 4300-2115/ 4362-6063.
Hospital Nacional "Profesor A. Posadas"
Tel: (011) 4654-6648 - 4658-7777.
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"
Tel.: (0221) 451-5555

PRESENTACIONES
Envases con 15, 20, 30, 40, 60, 90 y 100 comprimidos de liberación modificada.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar en su envase original, a temperatura ambiente.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

LABORATORIOS BETA S.A.
San Juan 2266 – (C1232AAR) – CABA.
Directora técnica: Liliana D. Gil – Farmacéutica.
Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 42.469

Fecha de la última revisión:

M

LABORATORIOS BETA S.A.
LILIANA DELIA GIL
FARMACÉUTICA
DIRECTORA TECNICA
Mat. Nº 9969 - Libro 8 - Folio 38

LABORATORIOS BETA S.A.
RODOLFO MONTMASSON
APODERADO Nº 19.146