



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **1932**

BUENOS AIRES, 11 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000845-13-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. representante en Argentina de LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DIAMICRON MR / GLICLAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 30 mg, autorizado por el Certificado N° 36.246.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 222 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

9

H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

1932

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 47 a 94, desglosando de fojas 47 a 62, para la Especialidad Medicinal denominada DIAMICRON MR / GLICLAZIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN MODIFICADA 30 mg, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A. representante en Argentina de LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 36.246 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

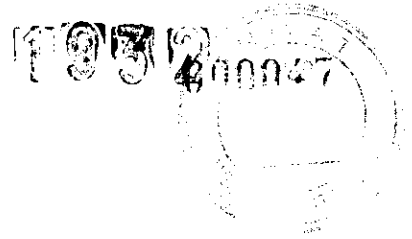
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-000845-13-8

DISPOSICIÓN Nº 1932

  
DR. CARLOS GHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

nc



Proyecto de prospecto

**DIAMICRON MR®  
GLICLAZIDA**

**Comprimidos de liberación modificada  
Industria Francesa  
Venta bajo receta**

Composición cuali-cuantitativa:

Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Gliclazida 30 mg.

Hidrógeno fosfato de calcio dihidrato, Hipromelosa, Maltodextrina, Estearato de Magnesio, Sílice coloidal anhidra.

Acción terapéutica:

Antidiabético oral.

Indicaciones terapéuticas:

Diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo 2) en el adulto cuando el régimen alimenticio, el ejercicio físico y la pérdida de peso solos, no son suficientes para restablecer el equilibrio glucémico.

Acción farmacológica:

Sulfonamidas, Derivados de la Urea.

Código ATC: A10BB09.

La gliclazida es una sulfamida hipoglucemiante, antidiabético oral, que posee un heterociclo nitrogenado de enlace endocíclico que lo diferencia de los otros medicamentos de este tipo.

La gliclazida disminuye la glucemia al estimular la secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans. El aumento de respuestas postprandiales de secreción de insulina y de péptido-C se siguen observando después de 2 años de tratamiento.

Además de sus propiedades metabólicas, la gliclazida ejerce propiedades hemovasculares.

*Efectos sobre la liberación de insulina:* En el diabético tipo 2, la gliclazida restablece el pico precoz de secreción de insulina, en respuesta a la ingesta de glucosa, y aumenta la segunda fase de dicha secreción. Se observa una mejoría importante de la respuesta insulínica con las comidas o con un estímulo glucosado.

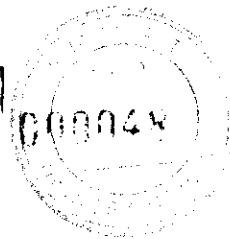
*Propiedades hemovasculares:* La gliclazida reduce el proceso de microtrombosis por dos mecanismos que pueden estar implicados en las complicaciones de la diabetes:

- inhibición parcial de la agregación y de la adherencia plaquetarias con disminución de los marcadores de activación plaquetaria (beta tromboglobulina, tromboxano B<sub>2</sub>),
- acción sobre la actividad fibrinolítica del endotelio vascular (incremento de la actividad t-PA).

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. SARRAVECCIA  
M.F. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

1932



#### Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración, las concentraciones plasmáticas aumentan progresivamente hasta la 6° hora y se transforman en meseta entre la 6° y la 12° hora. Las variaciones intra-individuales son escasas.

La absorción de la gliclazida es completa. La toma alimenticia no modifica la velocidad y el porcentaje de absorción.

Hasta la dosis de 120 mg, la relación entre la dosis administrada y el área bajo la curva de las concentraciones en función del tiempo es lineal.

La fijación a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95 %.

La gliclazida es principalmente metabolizada a nivel hepático y su excreción es esencialmente urinaria con menos del 1% del principio activo no modificado en la orina. No se detecta el metabolito activo circulante.

La vida media de eliminación de la gliclazida varía entre 12 y 20 horas.

El volumen de distribución es de alrededor de 30 litros.

No hay modificación, clínicamente significativa, de los parámetros farmacocinéticos en el paciente de edad avanzada.

Una sola toma diaria permite el mantenimiento de una concentración plasmática eficaz de gliclazida durante 24 horas.

#### Posología y modo de administración:

Vía oral.

Posología: Dosis según criterio médico.

Orientativa

En el adulto la dosis diaria puede variar de 1 a 4 comprimidos (30 a 120 mg) en una sola toma. Se recomienda tomar el medicamento con el desayuno. Se recomienda que la dosis de comprimido a administrar se trague entera. En caso de olvido de una dosis, no se debe aumentar la dosis del día siguiente.

Como para todo fármaco hipoglucemiante, la posología debe ajustarse según la respuesta metabólica individual del paciente (glucemia, HbA<sub>1c</sub>).

- Dosis inicial recomendada: es de 30 mg diarios:
  - si el control glucémico es satisfactorio esta posología puede adoptarse como tratamiento de mantenimiento.
  - si no es satisfactorio la posología puede ser aumentada a 60, 90 o 120 mg diarios, en forma gradual y respetando un intervalo mínimo de un mes entre cada dosis, salvo en los pacientes que no presentan disminución de la glucemia después de 15 días de tratamiento. En este caso se puede aumentar la posología a partir del inicio de la tercera semana de tratamiento.

No se deberán superar los 120 mg diarios (dosis máxima recomendada).

▪ Sustitución de Diamicon 80 mg por Diamicon MR 30 mg: en los pacientes tratados eficazmente con Diamicon 80 mg, la sustitución se hará sobre la base de: 1 comprimido de 80 mg = 1 comprimido MR de 30 mg. El reemplazo se debe llevar a cabo bajo un cuidadoso control glucémico.

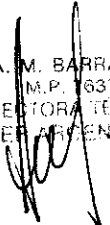
▪ Sustitución de otro antidiabético oral por Diamicon MR 30 mg:

Puede sustituir a otro tratamiento antidiabético oral, pero se deberá considerar la posología y la vida media del antidiabético en curso; en general se hará sin período de transición, empezando preferentemente con una posología de 30 mg y ajustando la misma según la evolución metabólica de cada paciente.

En caso de sustitución de una sulfamida hipoglucemiante de vida media más larga, puede ser necesario un "wash-out" durante algunos días, para evitar un efecto aditivo de los dos productos, que podrían provocar una hipoglucemia. Durante esta sustitución, se

9

  
Dr. Emmanuel Prochore  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 1637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVICIO ARGENTINO DE

19312

000049

recomienda seguir el mismo procedimiento que durante la instauración de un tratamiento con Diamicon MR 30 mg, comenzando con la posología de 30 mg/día, aumentando gradualmente la dosis en función de las respuestas metabólicas.

▪ Asociación con otros antidiabéticos: Diamicon MR 30 mg puede asociarse con las biguanidas, los inhibidores de alfa glucosidasa o con la insulina. En pacientes no controlados adecuadamente con Diamicon MR 30 mg, se puede iniciar un tratamiento concomitante con insulina bajo un estrecho control médico.

▪ En pacientes mayores de 65 años: se prescribirá Diamicon MR 30 mg siguiendo la misma pauta posológica que en los pacientes menores de 65 años.

▪ En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada: se puede utilizar la misma pauta posológica que en pacientes con función renal normal, pero bajo un cuidadoso control del paciente.

Estos datos se han confirmado en ensayos clínicos.

▪ En pacientes con riesgo de hipoglucemia: en aquellos pacientes que presentan estado de desnutrición, patologías endocrinas graves o mal compensadas (insuficiencia antehipofisaria, hipotiroides, insuficiencia corticótrona), privación de una corticoterapia prolongada y/o de altas dosis, y patología vascular grave (coronopatía grave, ataque carotidiano grave, patología vascular difusa), se recomienda iniciar sistemáticamente el tratamiento a la dosis mínima de 30 mg/día.

No hay datos ni ensayos clínicos en niños.

Contraindicaciones:

Este medicamento está contraindicado en casos de:

- hipersensibilidad a la gliclazida, a otras sulfonilureas, a las sulfamidas, o a alguno de los excipientes utilizados,
- diabetes tipo 1,
- cetoacidosis diabética, precoma y coma diabético,
- insuficiencia renal o hepática grave: en estos casos se recomienda recurrir a la insulina,
- tratamiento con miconazol (ver Interacciones medicamentosas),
- lactancia (ver Embarazo y Lactancia).

Advertencias y precauciones de empleo:

Hipoglucemias:

Este tratamiento sólo se prescribirá si el paciente puede alimentarse de manera regular (incluido el desayuno). Es importante ingerir regularmente hidratos de carbono debido al mayor riesgo de aparición de hipoglucemia, en caso de que las comidas se demoren o de alimentación insuficiente o de desequilibrio en los hidratos de carbono. Es más probable que se produzca hipoglucemia en un período de régimen hipocalórico, tras un esfuerzo importante o prolongado, después de la ingestión de alcohol o durante la administración de una combinación de fármacos hipoglucemiantes.

Las hipoglucemias pueden aparecer con sulfamidas hipoglucemiantes. Algunas de ellas pueden ser graves y prolongadas. En estos casos puede ser necesaria la hospitalización, con estabilización de la glucemia durante varios días.

Para evitar los episodios de hipoglucemia, se requiere una selección cuidadosa de los pacientes y de la posología utilizada, así como una información adecuada destinada al paciente.

Factores que favorecen la hipoglucemia:

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.F. 7837  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIE ARGENTINA S.A.

19312



- rechazo (especialmente en pacientes de edad avanzada) o incapacidad del paciente a cooperar,
- malnutrición, horario irregular de las comidas, salto de comidas, período de ayunos o modificación del régimen,
- desequilibrio entre ejercicio físico e ingesta de hidratos de carbono,
- insuficiencia renal,
- insuficiencia hepática grave,
- sobredosis del producto,
- ciertos desórdenes endócrinos: insuficiencias tiroideas, insuficiencias hipofisarias y suprarrenales,
- administración concomitante de otros medicamentos (ver Interacciones medicamentosas).

Insuficiencias renal y hepática: la farmacocinética y/o la farmacodinamia de la gliclazida pueden modificarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. En caso de que en estos pacientes se produzca hipoglucemia, con posibilidades de prolongarse, se deben adoptar las medidas adecuadas.

Control deficiente de la glucemia: el equilibrio glucémico de un paciente controlado con tratamiento antidiabético puede alterarse en las siguientes situaciones: fiebre, traumatismos, infecciones o intervenciones quirúrgicas. En estos casos, puede ser necesario administrar insulina.

La eficacia de cualquier hipoglucemiante oral, incluida la gliclazida puede atenuarse a largo plazo en numerosos pacientes. Lo que puede obedecer a una agravación de la diabetes, o a una disminución de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fracaso secundario, que se debe distinguir del fracaso primario, en el que el medicamento se muestra ineficaz a partir de su primera utilización en un paciente determinado. Antes de clasificar a un paciente como fracaso secundario, se evaluarán las posibilidades de ajustar la dosis y se controlará el seguimiento del régimen alimenticio y del ejercicio físico.

Pruebas de laboratorio: puede ser útil determinar la concentración de hemoglobina glucosilada para evaluar el control glucémico. También puede ser útil un autocontrol de la glucemia.

El tratamiento de pacientes con una deficiencia enzimática de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) con sulfonilureas puede producir anemia hemolítica. Dado que la gliclazida pertenece al grupo químico de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en los pacientes con una deficiencia de G6PD y debe considerarse un tratamiento alternativo distinto a una sulfonilurea.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y usar máquinas

Los pacientes deberán ser conscientes de los síntomas de hipoglucemia y adoptarán una actitud prudente en caso de conducir vehículos o de usar máquinas, especialmente al comienzo del tratamiento.

Interacciones medicamentosas:

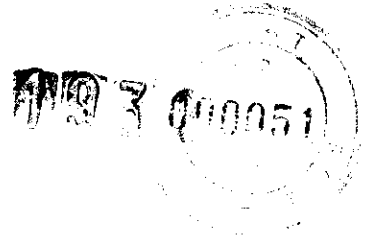
Los siguientes productos son susceptibles de aumentar la hipoglucemia.

Asociación contraindicada:

- Miconazol (vía sistémica, gel bucal): incremento del efecto hipoglucemiante con posible aparición de manifestaciones hipoglucémicas, incluso coma.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7587  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



Asociaciones desaconsejadas:

- Fenilbutazona (vía sistémica): aumento del efecto hipoglucemiante de las sulfamidas (desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y/o disminución de su eliminación).

Emplear preferentemente otro antiinflamatorio y, en caso de que no se pueda, advertir al paciente y reforzar la autovigilancia; adaptar, si es posible, la posología durante el tratamiento con el antiinflamatorio y luego de suspenderlo.

- Alcohol: incremento de la reacción hipoglucémica (inhibición de las reacciones de compensación), que puede facilitar la aparición de coma hipoglucémico.

Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

*Se puede potenciar el efecto hipoglucemiante y, en consecuencia, en algunos casos puede producirse hipoglucemia cuando se toma alguno de los siguientes fármacos:*

Otros agentes antidiabéticos (insulinas, acarbosa, biguanidas), betabloqueantes, fluconazol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, IMAOs, sulfonamidas y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Los siguientes productos pueden aumentar la glucemia:

Asociación desaconsejada:

- Danazol: *efecto diabético del danazol.*

Si no se puede evitar la asociación, advertir al paciente y reforzar la vigilancia de la glucemia y la glucosuria. Adaptar la posología del antidiabético durante el tratamiento con el Danazol y después de suspendido.

Asociaciones que requieren precauciones de empleo:

- Clorpromazina (neuroléptico): *en dosis altas (> 100 mg al día de clorpromazina): aumento de la glucemia (disminución de la liberación de insulina).*

Advertir al paciente y reforzar el control de la glucemia. Adaptar, llegado el caso, la posología del antidiabético durante el tratamiento con el neuroléptico y después de suspendido.

- Glucocorticoides (por vía general y local: intrarticular, cutánea y enema rectal) y tetracosactida: aumento de la glucemia con cetosis ocasional (disminución de la tolerancia de los glúcidos por acción de los corticoides).

Advertir al paciente y reforzar el control de la glucemia, sobre todo al principio del tratamiento. Adaptar, si es necesario, la posología del antidiabético durante el tratamiento con corticoides y después de suspendido.

- Ritodrina, salbutamol, terbutalina: (vía I.V.)

Aumento de la glucemia con los estimulantes beta-2.

Reforzar el control sanguíneo. Llegado el caso, sustituir el tratamiento por insulina.

Combinación a tener en cuenta:

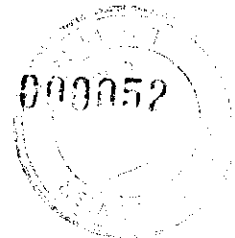
- Anticoagulantes (ej: Warfarina):

Las sulfamidas hipoglucemiantes pueden potenciar el efecto anticoagulante durante la administración simultánea.

Puede ser necesario el ajuste de la posología del anticoagulante.

  
Dr. Emanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARAVECCHIA  
C.P. 7637  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
SERVICIO ARGENTINO D. G.



### Reacciones adversas

En base a la experiencia clínica con gliclazida y con otras sulfonilureas, deben mencionarse las siguientes reacciones adversas:

- Hipoglucemias

Al igual que otras sulfamidas hipoglucemiantes el tratamiento con Diamicron puede provocar hipoglucemia, sobre todo si los horarios de las comidas son irregulares o se saltean comidas. Los síntomas posibles de una hipoglucemia son: cefaleas, hambre intenso, náuseas, vómitos, cansancio, trastornos del sueño, agitación, agresividad, disminución de la concentración, de la vigilancia y las reacciones, depresiones, confusión, trastornos visuales y del habla, afasia, temblores, paresia, trastornos sensoriales, vértigos, sensación de impotencia, pérdida del dominio de sí mismo, delirio, convulsiones, respiración superficial, bradicardia, somnolencia y pérdida del conocimiento, pudiendo llegar hasta el coma y muerte.

Además, pueden observarse signos de contrarregulación adrenérgicas: sudoración, piel húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmia cardíaca.

En general, los síntomas desaparecen al ingerir hidratos de carbono (glúcidos). Tener en cuenta que los edulcorantes artificiales no tienen ningún efecto. La experiencia con otras sulfonilureas muestra que, a pesar de las medidas inicialmente eficaces, una hipoglucemia puede repetirse, incluso cuando las medidas tomadas fueron eficaces en un primer momento.

En caso de hipoglucemia grave o prolongada, aun cuando es controlada temporalmente por una ingesta de azúcar, se puede imponer un tratamiento médico e incluso una hospitalización.

Se han registrado trastornos digestivos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y constipación. Estas alteraciones se pueden evitar o mitigar si la gliclazida se toma con el desayuno.

Se han comunicado con menor frecuencia los siguientes efectos adversos:

- Reacciones cutáneas y subcutáneas: Erupción cutánea, prurito, urticaria, eritema, erupción maculopapulosa, reacción ampollar.
- Alteraciones hematológicas: Las alteraciones hematológicas son raras. Pueden incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Éstas en general revierten con la interrupción del tratamiento.
- Alteraciones hepáticas: Aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasas alcalinas), hepatitis (excepcionalmente). Interrumpir el tratamiento en caso de ictericia colestásica. Estos síntomas, por lo general, desaparecen al suspender el tratamiento.
- Alteraciones oculares: pueden aparecer trastornos visuales transitorios, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

- Efectos de clase

Como con otras sulfamidas hipoglucemiantes, se han observado las siguientes reacciones adversas: eritrocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculitis alérgica, hiponatremia, niveles elevados de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática (colestasis e ictericia) e incluso hepatitis, que remitieron tras la retirada del tratamiento o progresaron a insuficiencia hepática con amenaza vital en casos aislados.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



**Embarazo**

No hay datos clínicos en seres humanos del uso de gliclazida durante el embarazo, aunque hay algunos datos con otras sulfonilureas.

En estudios con animales, la gliclazida no es teratogénica.

Se debe conseguir el control de la diabetes antes del embarazo para reducir el riesgo de malformaciones congénitas ligadas a una diabetes incontrolada.

No se recomiendan los fármacos antidiabéticos orales; la insulina es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. Se recomienda cambiar el tratamiento antidiabético oral a insulina antes de intentar el embarazo, o tan pronto como se descubra.

**Lactancia:**

A falta de datos sobre el paso a la leche materna y considerando el riesgo de hipoglucemia neonatal, la gliclazida está contraindicada en madres lactantes.

**Datos Preclínicos de seguridad:**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogénesis a largo plazo.

No han aparecido alteraciones teratogénicas en los estudios en animales, pero se observó una disminución del peso fetal en animales que recibieron dosis 25 veces más altas que la dosis máxima recomendada en seres humanos.

**Sobredosis:**

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777; Hospital Gutierrez tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

La sobredosis de sulfamidas puede provocar hipoglucemia.

Los síntomas moderados de hipoglucemia, sin pérdida de conocimiento ni signos neurológicos, se deben corregir necesariamente con aporte glucídico, adaptación de la posología y/o modificación del régimen alimentario. Se debe vigilar estrechamente al paciente hasta que el médico considere que éste se encuentra fuera de peligro.

Existe la posibilidad de reacciones hipoglucémicas graves, con coma, convulsiones u otros trastornos neurológicos; tales reacciones constituyen una urgencia médica que obliga a la hospitalización inmediata del paciente.

Si se diagnostica o se sospecha un coma hipoglucémico, el paciente deberá recibir con rapidez una inyección intravenosa de 50 ml de una solución glucosada hipertónica (20 a 30%). A continuación se aplicará una perfusión continua de solución glucosada más diluida (al 10%), con el ritmo necesario para mantener la glucemia por encima de 1 g/l. Se vigilará estrechamente a los pacientes y según su estado, el médico decidirá si necesita supervisión suplementaria.

Debido a la fuerte unión de la gliclazida a las proteínas, la diálisis carece de utilidad.

**Información para el paciente:**

El médico tratante informará al paciente y a su familia los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las situaciones predisponentes.

Se le deberá informar especialmente de la importancia de respetar el régimen alimenticio, seguir un programa de ejercicio físico regular y controlar periódicamente la glucemia.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M. 7837  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVICIO GENERAL DE ATENCIÓN

19039



**Presentación:**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos de liberación modificada.

**Conservación:**

En su envase original a no más de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 36.246

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie – Francia

SERVIER ARGENTINA S.A.  
Av. Libertador 5926 8° piso C1428ARP - C.A.B.A.  
Directora Técnica: Dra. Ana M. Barravecchia, Farmacéutica.

Versión: Enero2013

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

9

1932  
00055

Proyecto de prospecto

**DIAMICRON MR ® 60  
GLICLAZIDA**

**Comprimidos de liberación modificada  
Industria Francesa  
Venta bajo receta**

**Composición cuali-cuantitativa:**

Cada comprimido de liberación modificada contiene:

Gliclazida 60 mg.

Lactosa monohidrato, Hipromelosa, Maltodextrina, Estearato de Magnesio, Sílice coloidal anhidra.

**Acción terapéutica:**

Antidiabético oral.

Sulfonamidas, Derivados de la Urea.

Código ATC: A10BB09.

**Indicaciones terapéuticas:**

Diabetes no insulino-dependiente (tipo 2) en el adulto cuando el régimen alimenticio, el ejercicio físico y la reducción ponderal solos, no son suficientes para restablecer el equilibrio glucémico.

**Acción farmacológica:**

La gliclazida es una sulfamida hipoglucemiante, antidiabético oral, que posee un heterociclo nitrogenado de enlace endocíclico que lo diferencia de los otros medicamentos de este tipo.

La gliclazida disminuye la glucemia al estimular la secreción de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans. El aumento de respuestas postprandiales de secreción de insulina y de péptido-C se siguen observando después de 2 años de tratamiento.

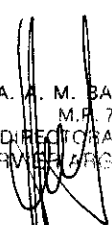
Además de sus propiedades metabólicas, la gliclazida ejerce propiedades hemovasculares.

*Efectos sobre la liberación de insulina:* En el diabético tipo 2, la gliclazida restablece el pico precoz de secreción de insulina, en respuesta a la ingesta de glucosa, y aumenta la segunda fase de dicha secreción. Se observa una mejoría importante de la respuesta insulínica con las comidas o con un estímulo glucosado.

*Propiedades hemovasculares:* La gliclazida reduce el proceso de microtrombosis por dos mecanismos que pueden estar implicados en las complicaciones de la diabetes:

- inhibición parcial de la agregación y de la adherencia plaquetarias con disminución de los marcadores de activación plaquetaria (beta tromboglobulina, tromboxano B<sub>2</sub>),
- acción sobre la actividad fibrinolítica del endotelio vascular (incremento de la actividad t-PA).

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVICIO ARGENTINO DE

**Propiedades farmacocinéticas:**

Después de la administración, las concentraciones plasmáticas aumentan progresivamente hasta la 6ª hora y se transforman en meseta entre la 6ª y la 12ª hora. Las variaciones intra-individuales son escasas.

La absorción de la gliclazida es completa. La toma alimenticia no modifica la velocidad y el porcentaje de absorción.

Hasta la dosis de 120 mg, la relación entre la dosis administrada y el área bajo la curva de las concentraciones en función del tiempo es lineal.

La fijación a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95 %.

La gliclazida es principalmente metabolizada a nivel hepático y su excreción es esencialmente urinaria con menos del 1% del principio activo no modificado en la orina. No se detecta el metabolito activo circulante.

La vida media de eliminación de la gliclazida varía entre 12 a 20 horas.

El volumen de distribución es de aproximadamente 30 litros.

No hay modificación, clínicamente significativa, de los parámetros farmacocinéticos en el paciente de edad avanzada.

Una sola toma diaria permite el mantenimiento de una concentración plasmática eficaz de gliclazida durante 24 horas.

**Posología y modo de administración:**

Vía oral.

Posología: Dosis según criterio médico.

Orientativa

En el adulto la dosis diaria puede variar de medio a 2 comprimidos (30 a 120 mg) en una sola toma. Se recomienda tomar el medicamento con el desayuno. Se recomienda tragar el medio o el/los comprimido/s enteros, sin masticar ni desintegrar. En caso de olvido de una dosis, no se debe aumentar la dosis del día siguiente.

Como para todo fármaco hipoglucemiante, la posología debe ajustarse según la respuesta metabólica individual del paciente (glucemia, HbA<sub>1c</sub>).

- Dosis inicial recomendada: es de 30 mg diarios (medio comprimido):
  - si el control glucémico es satisfactorio esta posología puede adoptarse como tratamiento de mantenimiento.
  - si no es satisfactorio la posología puede ser aumentada a 60, 90 o 120 mg diarios, en forma gradual y respetando un intervalo mínimo de un mes entre cada dosis, salvo en los pacientes que no presenten disminución de la glucemia después de 15 días de tratamiento. En este caso se puede aumentar la posología a partir del inicio de la tercera semana de tratamiento.

No se deberán superar los 120 mg diarios (dosis máxima recomendada).

Un comprimido de Diamicron MR 60 mg es equivalente a 2 comprimidos de Diamicron MR 30 mg. La posibilidad de partir un comprimido de 60 mg permite el uso de dosis de 30 mg con medio comprimido, y de 90 mg con un comprimido y medio.

▪ Sustitución de Diamicron 80 mg por Diamicron MR 60 mg: en los pacientes tratados eficazmente con Diamicron 80 mg, la sustitución se hará sobre la base de: 1 comprimido de 80 mg = medio comprimido MR de 60 mg. El reemplazo se debe llevar a cabo bajo un cuidadoso control glucémico.

▪ Sustitución de otro antidiabético oral por Diamicron MR 60 mg:

Puede sustituir a otro tratamiento antidiabético oral, pero se deberá considerar la posología, y la vida media del antidiabético en curso. En general se hará sin período de transición, empezando preferentemente con una posología de 30 mg y ajustando la misma según la evolución metabólica de cada paciente.

Dr. Emmanuel Pradere  
Directo General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7697  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
SERVICIO ARGENTINO DE

1932



En caso de sustitución de una sulfamida hipoglucemiante de vida media más larga, puede ser necesario un "wash-out" durante algunos días, para evitar un efecto aditivo de los dos productos, que podrían provocar una hipoglucemia. Durante esta sustitución, se recomienda seguir el mismo procedimiento que durante la instauración de un tratamiento con Diamicon MR 60 mg, comenzando con la posología de 30 mg/día, aumentando gradualmente la dosis en función de las respuestas metabólicas.

- Asociación con otros antidiabéticos: Diamicon MR 60 mg puede asociarse con las biguanidas, los inhibidores de alfa glucosidasa o con la insulina.

En pacientes que no estén adecuadamente controlados con Diamicon MR 60, se puede iniciar una terapia concomitante con Insulina bajo estricta supervisión médica.

- En pacientes mayores de 65 años: se prescribirá Diamicon MR 60 mg siguiendo la misma pauta posológica que en los pacientes menores de 65 años.

- En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada: se puede utilizar la misma pauta posológica que en pacientes con función renal normal, pero bajo un cuidadoso control del paciente.

Estos datos se han confirmado en ensayos clínicos.

- En pacientes con riesgo de hipoglucemia: en aquellos pacientes que presentan estado de desnutrición, patologías endocrinas graves o mal compensadas (insuficiencia antehipofisaria, hipotiroidea, insuficiencia corticótropa), privación de una corticoterapia prolongada y/o de altas dosis, y patología vascular grave (coronopatía grave, ataque carotídeo grave, patología vascular difusa), se recomienda iniciar sistemáticamente el tratamiento a la dosis mínima de 30 mg/día.

- No se cuenta con información o estudios clínicos en niños.

#### **Contraindicaciones:**

Este medicamento está contraindicado en casos de:

- hipersensibilidad a la gliclazida, a otras sulfonilureas, a las sulfamidas, o a alguno de los excipientes utilizados,
- diabetes tipo 1,
- cetoacidosis diabética, precoma y coma diabético,
- insuficiencia renal o hepática grave: en estos casos se recomienda recurrir a la insulina,
- tratamiento con miconazol (ver Interacciones medicamentosas),
- lactancia (ver Embarazo y Lactancia).

#### **Advertencias y precauciones de empleo:**

##### **Hipoglucemias:**

Este tratamiento sólo se prescribirá si el paciente puede alimentarse de manera regular (incluido el desayuno). Es importante ingerir regularmente hidratos de carbono debido al mayor riesgo de aparición de hipoglucemia, en caso de que las comidas se demoren o de alimentación insuficiente o de desequilibrio en los hidratos de carbono. Es más probable que se produzca hipoglucemia en un período de régimen hipocalórico, tras un esfuerzo importante o prolongado, después de la ingestión de alcohol o durante la administración de una combinación de fármacos hipoglucemiantes.

Las hipoglucemias pueden aparecer con sulfamidas hipoglucemiantes. Algunas de ellas pueden ser graves y prolongadas. En estos casos puede ser necesaria la hospitalización, con estabilización de la glucemia durante varios días.

Para evitar los episodios de hipoglucemia, se requiere una selección cuidadosa de los pacientes y de la posología utilizada, así como una información adecuada destinada al paciente.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M. P. 1687  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

11931



**Factores que favorecen la hipoglucemia:**

- rechazo (especialmente en pacientes de edad avanzada) o incapacidad del paciente a cooperar,
- malnutrición, horario irregular de las comidas, salto de comidas, período de ayunos o modificación del régimen,
- desequilibrio entre ejercicio físico e ingesta de hidratos de carbono,
- insuficiencia renal,
- insuficiencia hepática grave,
- sobredosis del producto,
- ciertos desórdenes endócrinos: insuficiencias tiroideas, insuficiencias hipofisarias y suprarrenales,
- administración concomitante de otros medicamentos (ver Interacciones medicamentosas).
- Insuficiencias renal y hepática: la farmacocinética y/o la farmacodinamia de la gliclazida pueden modificarse en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. En caso de que en estos pacientes se produzca hipoglucemia, con posibilidades de prolongarse, se deben adoptar las medidas adecuadas.

*Control deficiente de la glucemia:* el equilibrio glucémico de un paciente controlado con tratamiento antidiabético puede alterarse en las siguientes situaciones: fiebre, traumatismos, infecciones o intervenciones quirúrgicas. En estos casos, puede ser necesario administrar insulina.

La eficacia de cualquier hipoglucemiante oral, incluida la gliclazida, puede atenuarse a largo plazo en numerosos pacientes, lo que puede obedecer a una agravación de la diabetes, o a una disminución de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fracaso secundario, que se debe distinguir del fracaso primario, en el que el medicamento se muestra ineficaz a partir de su primera utilización en un paciente determinado. Antes de clasificar a un paciente como fracaso secundario, se evaluarán las posibilidades de ajustar la dosis y se controlará el seguimiento del régimen alimenticio y del ejercicio físico.

*Pruebas de laboratorio:* puede ser útil determinar la concentración de hemoglobina glucosilada para evaluar el control glucémico. También puede ser útil un autocontrol de la glucemia.

El tratamiento de pacientes con una deficiencia enzimática de G6PD (glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa) con sulfonilureas puede producir anemia hemolítica. Dado que la gliclazida pertenece al grupo de las sulfonilureas, se debe utilizar con precaución en estos pacientes y debe considerarse una terapia sin sulfonilureas.

*Excipientes:* Los pacientes con intolerancia a la galactosa, por deficiencia de Lapp lactasa, o mala absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.


**Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y usar máquinas**

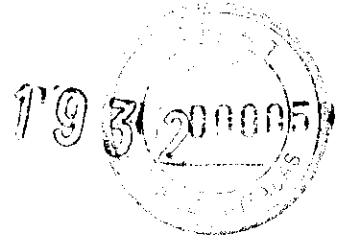
Los pacientes deberán ser conscientes de los síntomas de hipoglucemia y adoptarán una actitud prudente en caso de conducir vehículos o de usar máquinas, especialmente al comienzo del tratamiento.

**Interacciones medicamentosas:**

Los siguientes productos son susceptibles de aumentar el riesgo de hipoglucemia.

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.



**Asociación contraindicada:**

- Miconazol (vía sistémica, gel bucal): incremento del efecto hipoglucemiante con posible aparición de manifestaciones hipoglucémicas, incluso coma.

**Asociaciones desaconsejadas:**

- Fenilbutazona (vía sistémica): aumento del efecto hipoglucemiante de las sulfamidas (desplazamiento de su unión a las proteínas plasmáticas y/o disminución de su eliminación).

Emplear preferentemente otro antiinflamatorio y, en caso de que no se pueda, advertir al paciente y reforzar la autovigilancia; adaptar, si es posible, la posología durante el tratamiento con el antiinflamatorio y luego de suspenderlo.

- Alcohol: incremento de la reacción hipoglucémica (inhibición de las reacciones de compensación), que puede facilitar la aparición de coma hipoglucémico.

Evitar el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

**Asociaciones que requieren precauciones de empleo:**

La toma conjunta con alguna de las siguientes drogas puede potenciar la disminución de la glucosa sanguínea o producir hipoglucemia: Otros antidiabéticos (insulinas, acarbose, biguanidas), betabloqueantes, fluconazol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas H<sub>2</sub>, IMAOs, sulfonamidas, y antiinflamatorios no esteroideos.

Los siguientes productos pueden aumentar la glucemia:

**Asociación desaconsejada:**

- **Danazol: efecto diabetógeno del danazol.**

Si no se puede evitar la asociación, advertir al paciente y reforzar la vigilancia de la glucemia y la glucosuria. Adaptar la posología del antidiabético durante el tratamiento con el Danazol y después de suspendido.

**Asociaciones que requieren precauciones de empleo:**

- Clorpromazina (neuroléptico): en dosis altas (>100 mg al día de clorpromazina): aumento de la glucemia (disminución de la liberación de insulina).

Advertir al paciente y reforzar el control de la glucemia. Adaptar, llegado el caso, la posología del antidiabético durante el tratamiento con el neuroléptico y después de suspendido.

- Glucocorticoides (por vía general y local: intrarticular, cutánea y enema rectal) y tetracosactida: aumento de la glucemia con cetosis ocasional (disminución de la tolerancia de los glúcidos por acción de los corticoides).

Advertir al paciente y reforzar el control de la glucemia, sobre todo al principio del tratamiento. Adaptar, si es necesario, la posología del antidiabético durante el tratamiento con corticoides y después de suspendido.

- Ritodrina, salbutamol, terbutalina (vía I.V.):

Aumento de la glucemia con los estimulantes beta-2.

Reforzar el control sanguíneo. Llegado el caso, sustituir el tratamiento por insulina.

**Asociaciones que requieren precauciones de empleo:**

- Terapia anticoagulante (ej: Warfarina):

Sulfonilureas pueden potenciar la anticoagulación en tratamientos concomitantes.

Puede necesitarse ajuste de dosis del anticoagulante.

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
P. 7837  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

**Reacciones adversas:**

• *Hipoglucemias*

Al igual que otras sulfamidas hipoglucemiantes el tratamiento con Diamicron MR 60 mg puede provocar hipoglucemia, sobre todo si los horarios de las comidas son irregulares o se saltan comidas. Los síntomas posibles de una hipoglucemia son: cefaleas, hambre intenso, náuseas, vómitos, cansancio, trastornos del sueño, agitación, agresividad, disminución de la concentración, de la vigilancia y las reacciones, depresiones, confusión, trastornos visuales y del habla, afasia, temblores, parestia, trastornos sensoriales, vértigos, sensación de impotencia, pérdida del dominio de sí mismo, delirio, convulsiones, respiración superficial, bradicardia, somnolencia y pérdida del conocimiento pudiendo llegar hasta el coma y muerte.

Además, pueden observarse signos de contrarregulación adrenérgica: sudoración, piel húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmia cardíaca.

En general, los síntomas desaparecen generalmente al ingerir hidratos de carbono (glúcidos). Tener en cuenta que los edulcorantes artificiales no tienen ningún efecto. La experiencia con otras sulfonilureas muestra que a pesar de las medidas inicialmente eficaces, una hipoglucemia puede repetirse, incluso cuando las medidas tomadas fueron eficaces en un primer momento.

En caso de hipoglucemia grave o prolongada, aun cuando es controlada temporalmente por una ingesta de azúcar, se puede imponer un tratamiento médico e incluso una hospitalización.

• *Otras reacciones adversas*

Se han registrado trastornos digestivos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y constipación. Estas alteraciones se pueden evitar o mitigar si la gliclazida se toma con el desayuno.

Se han comunicado con menor frecuencia los siguientes efectos adversos:

Reacciones cutáneas y subcutáneas: Erupción cutánea, prurito, urticaria, eritema, erupción maculopapulosa, reacciones ampulosas.

Alteraciones hematológicas: Las alteraciones hematológicas son raras. Pueden incluir: anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Éstas en general revierten con la interrupción del tratamiento.

Alteraciones hepatobiliares: Aumento de las enzimas hepáticas (ASAT, ALAT, fosfatasas alcalinas), hepatitis (excepcionalmente). Interrumpir el tratamiento en caso de ictericia colestásica.

Estos síntomas, por lo general, desaparecen al suspender el tratamiento.

Alteraciones oculares: algunas alteraciones de la visión transitorias pueden ocurrir al iniciar el tratamiento debido a cambios en la glucemia.

• *Efectos de clase*


Como con otras sulfamidas hipoglucemiantes, se han observado las siguientes reacciones adversas: eritrocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia y vasculitis alérgica, hiponatremia, niveles elevados de enzimas hepáticas, insuficiencia hepática (colestasis e ictericia) e incluso hepatitis, que remitieron tras la retirada del tratamiento o progresaron a insuficiencia hepática con amenaza vital en casos aislados.

Embarazo:

No hay experiencia en humanos con el uso de gliclazida durante el embarazo; de todas maneras existen pocos datos con otras sulfonilureas.

En los estudios con animales no se evidenció efecto teratogénico.



  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General







La diabetes debe ser controlada antes del momento de la concepción para reducir el riesgo de deformaciones genitales relacionadas con la diabetes no controlada.

No se recomienda el uso de hipoglucemiantes orales, dado que la insulina es la droga de primera elección para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. Se recomienda que la terapia hipoglucemiante oral sea reemplazada por insulina antes de la concepción, o tan pronto como se detecte el embarazo.

**Lactancia:**

A falta de datos sobre el paso a la leche materna y considerando el riesgo de hipoglucemia neonatal, la gliclazida está contraindicada en madres lactantes.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad con dosis repetidas y genotoxicidad. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

No han aparecido alteraciones teratógenas en los estudios en animales, pero se observó una disminución del peso fetal en animales que recibieron dosis 25 veces más altas que la dosis máxima recomendada en seres humanos.

**Sobredosis:**

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar a su médico ó al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 / (011) 4658-7777- Hospital Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 / (011) 4962-6666/2247; - Hospital P. Elizalde, tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 urgentemente e informar el estado del paciente.

La sobredosis de sulfamidas puede provocar hipoglucemia.

Los síntomas moderados de hipoglucemia, sin pérdida de conocimiento ni signos neurológicos, se deben corregir necesariamente con aporte glucídico, adaptación de la posología y/o modificación del régimen alimentario. Se debe vigilar estrechamente al paciente hasta que el médico considere que éste se encuentra fuera de peligro.

Existe la posibilidad de reacciones hipoglucémicas graves, con coma, convulsiones u otros trastornos neurológicos; tales reacciones constituyen una urgencia médica que obliga a la hospitalización inmediata del paciente.

Si se diagnostica o se sospecha un coma hipoglucémico, el paciente deberá recibir con rapidez una inyección intravenosa de 50 ml de una solución glucosada hipertónica (20 a 30%). A continuación se aplicará una perfusión continua de solución glucosada más diluida (al 10%), con el ritmo necesario para mantener la glucemia por encima de 1 g/l. Se vigilará estrechamente a los pacientes y según su estado, el médico decidirá si necesita supervisión suplementaria.

Debido a la fuerte unión de la gliclazida a las proteínas, la diálisis carece de utilidad.

**Información para el paciente:**

El médico tratante informará al paciente y a su familia los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas y su tratamiento, así como las situaciones predisponentes.

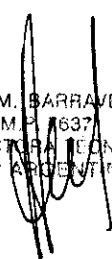
Se le deberá informar especialmente de la importancia de respetar el régimen alimenticio, seguir un programa de ejercicio físico regular y controlar periódicamente la glucemia.

**Presentación:**

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos de liberación modificada.

**Conservación:**

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 6937  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

1932

000062



En su envase original a no más de 30°C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 36.246


Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie – Francia

SERVIER ARGENTINA S.A.  
Av. Libertador 5926 8° piso C1428ARP - C.A.B.A.  
Directora Técnica: Dra. Ana M. Barravecchia, Farmacéutica.

Versión Enero 2013



Dr. Emmanuel Pradere  
Director General



DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.