



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 8627

BUENOS AIRES, 03 AGO. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007143-16-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos, para el producto MINODIAB / GLIPIZIDA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS, GLIPIZIDA 5 mg, autorizado por el Certificado N° 34.065.

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 85 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

VP

51



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N° 8627

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 40 a 60, desglosándose de fojas 40 a 46, para la Especialidad Medicinal denominada MINODIAB / GLIPIZIDA, forma farmacéutica y composición: COMPRIMIDOS, GLIPIZIDA 5 mg, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.065 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 el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.


Expediente N° 1-0047-0000-007143-16-2

DISPOSICIÓN N°

8627

mel-ji

2

  
Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

UP  
S

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**MINODIAB  
GLIPIZIDA  
Comprimidos**

Industria Argentina

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido de MINODIAB 5 mg contiene:

Glipizida .....	5 mg
Avicel .....	25 mg
Almidón de maíz .....	15 mg
Acido esteárico .....	2 mg
Lactosa .....	152 mg
Estearato de magnesio .....	1 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipoglucemiante oral, antidiabético.

**INDICACIONES**

MINODIAB está indicado como coadyuvante de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

*Farmacodinamia:*

La glipizida es una sulfonilurea de segunda generación, con una vida media corta que causa hipoglucemia al estimular la liberación de insulina a partir de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. La estimulación de la glipizida para la liberación de insulina es aún mayor luego de una comida. De esta manera, en el paciente diabético, provoca una mejor respuesta insulínica post-prandial. Las respuestas post-prandiales de secreción de insulina y péptido-C continúan mejorando luego de los 6 primeros meses de tratamiento.

*Farmacocinética:*

Luego de la administración oral en pacientes no insulino-dependientes, la glipizida se absorbe rápidamente, llegando a concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente dos horas. La glipizida se liga fuertemente (98 a 99 %) a las proteínas plasmáticas humanas.

La vida media de la glipizida luego de la administración oral, es de 2 a 4 horas. La metabolización se realiza en el hígado; en el primer pasaje hepático se metaboliza aproximadamente el 5% de la dosis total administrada. Sobre el 72 a 85% de la droga en plasma no ocurren modificaciones. El 65 a 68% de la dosis administrada se excreta en la orina de 24 hs. De la porción de droga que se elimina sin cambios, el 15% se elimina por heces.

Numerosos estudios conducidos en individuos sanos y en pacientes diabéticos, han demostrado que la glipizida tiene mayor eficacia en la reducción de la glucemia en ayunas y post-prandial cuando es administrada 30 minutos antes de la comida. La ingestión de glipizida junto a los alimentos produce un retardo de 30 a 60 minutos en su absorción y una disminución de la misma. Este fenómeno induce una reducción en la actividad hipoglucemiante del producto en los pacientes diabéticos; aunque la estimulación de los alimentos para la liberación de insulina no se altera de manera significativa.

No se han observado diferencias significativas al comparar la eficacia de la glipizida administrada en una dosis única, respecto de la administración en dos o tres tomas al día, salvo que la labilidad de la glucemia en un período de 12 hs. es ligeramente mayor cuando se administra una sola toma diaria.

LLD\_Arg\_CD5v7.0\_23Feb2016\_v1

PIZER S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología deberá adaptarse a cada caso en particular, como con todos los agentes hipoglucemiantes. En caso de desequilibrio glucémico transitorio, en pacientes habitualmente bien controlados con dieta, puede ser suficiente la administración del producto durante un corto período de tiempo. Esta medicación debe ser administrada 15 a 20 minutos previos a recibir alimentos, ya que una administración concomitante con los alimentos, podría retardar su absorción. La posología habitual es de ½ a 3 comprimidos por día, en una a dos administraciones diarias. Dosis de hasta 2 comprimidos pueden ser tomadas de una sola vez previa a la comida principal.

En casos de pacientes menores de 65 años:

- La dosis inicial recomendada es de ½ a 1 comprimido por día. La dosis diaria de 2,5 mg deberá administrarse en una sola toma antes del desayuno o la cena. La dosis de 5 mg puede ser administrada en una sola toma antes del desayuno, o en dos tomas, por la mañana y por la noche, previo a la comida.

Los ajustes de la posología deberán hacerse de a ½ a 1 comprimido en función de la respuesta glucémica obtenida.

La posología máxima recomendada en una sola toma es de 15 mg. Dosis superiores a 15 mg deben fraccionarse en dos tomas, durante el día. La dosis máxima recomendada es de 20 mg por día.

Es también recomendable repartir la dosis total en dos o tres tomas, en caso de que el paciente presente picos de hiperglucemia post-prandial particularmente importantes.

En caso de pacientes mayores de 65 años, considerados pacientes de riesgo:

Comenzar el tratamiento con ½ comprimido de MINODIAB administrado una vez al día. Esta dosis podrá ser progresivamente aumentada hasta obtener el equilibrio glucémico en el paciente. Deberá evaluarse la respuesta a los 7 días como mínimo, realizando un control estrecho de los valores de glucemia.

Otro grupo de pacientes de riesgo es el conformado por los pacientes desnutridos, o que presenten una alteración marcada del estado general, aquellos cuya ración calórica sea muy irregular o pacientes con insuficiencia renal o hepática. El tratamiento debe ser instaurado con la dosis efectiva más baja y los esquemas posológicos deberán ser respetados escrupulosamente, de manera de evitar las reacciones hipoglucémicas.

En casos de pacientes en tratamiento con otros hipoglucemiantes orales, la glipizida puede ser administrada sin período de transición con otro tratamiento antidiabético. En casos de pasaje de otra sulfonamida hipoglucemiante de vida media más larga a esta medicación, los pacientes deberán ser supervisados atentamente, a fin de evitar la hipoglucemia causada por la administración concomitante de ambas medicaciones.

### CONTRAINDICACIONES

**Absolutas:** Hipersensibilidad a la glipizida, a otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes. Diabetes mellitus insulino-dependiente, en particular diabetes juvenil, diabetes cetoacidótica, en el pre-coma diabético. En los estados de grave insuficiencia hepática o renal, en el curso de enfermedades infecciosas tratadas con miconazol. Embarazo y lactancia.

**Relativas:** Consumo de alcohol, fenilbutazona, danazol.

### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

**Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD):** Se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD, dado que la glipizida pertenece a la clase de agentes sulfonilureas. El tratamiento de los pacientes con deficiencia de G6PD con drogas sulfonilureas puede provocar anemia hemolítica, por lo tanto, se debe considerar un tratamiento alternativo con drogas que no sean sulfonilureas.

**Hipoglucemia:** Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de aparición de hipoglucemia, con el empleo de MINODIAB. Algunos episodios de hipoglucemia pueden ser severos o prolongados y puede ser necesaria la hospitalización del paciente para realizar el aporte glucémico correcto. Una cuidadosa selección del paciente, de la dosis administrada y una completa información e instrucción, serán necesarias para evitar la

LLD\_Arg\_CDSv7.0\_23Feb2016\_v1

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co-Directora Técnica  
Apoderada Legal



aparición de episodios de hipoglucemia. Los pacientes añosos, desnutridos, o que presentan alteración del estado general, insuficiencia suprarrenal o hipopituitarismo, son particularmente sensibles a la acción hipoglucemiante de los antidiabéticos orales. La sintomatología de la hipoglucemia puede ser más difícil de reconocer en pacientes añosos, o en quienes están tratados con betabloqueantes.

Este tratamiento debe ser prescripto en pacientes que cumplan con una dieta adecuada. Es muy importante la ingesta del desayuno y de los hidratos de carbono adecuados. La hipoglucemia se presenta frecuentemente asociada a regímenes hipocalóricos, luego de un esfuerzo importante o prolongado, luego del consumo de alcohol, o de la asociación con otro agente hipoglucemiante.

La insuficiencia renal o hepática pueden ocasionar la mala distribución de la glipizida, y la insuficiencia hepática puede también influir en la neoglucogénesis; ambos efectos aumentan el riesgo de aparición de hipoglucemias graves.

**Pérdida de control de la glucemia:** El equilibrio glucémico de un paciente obtenido con un tratamiento antidiabético, puede perderse en el caso de que se presente: fiebre, traumatismo, infección, o una intervención quirúrgica. En estos casos puede ser necesario suspender el tratamiento y administrar insulina. La eficacia de la glipizida para bajar la glucemia al nivel deseado, puede ir disminuyendo en algunos pacientes, debido a una progresión en la severidad de la diabetes o a una disminución en la respuesta al tratamiento.

**Información para el paciente:** El paciente en tratamiento con glipizida y su familia deben conocer los riesgos de hipoglucemia, sus síntomas, tratamiento y la importancia de administrar correctamente el medicamento. El paciente debe conocer la importancia de respetar el régimen alimentario propuesto por su médico, un programa de ejercicio físico regular y de controlar asiduamente su glucosuria o su glucemia.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinarias:** El paciente debe estar advertido sobre los síntomas de hipoglucemia y aprender a identificarlos para ser prudente en el caso de conducir automóviles o manejar maquinarias.

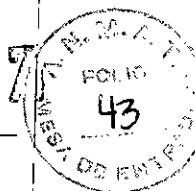
#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Interacciones que aumentan el riesgo de hipoglucemia.

- **Antifúngicos:**
  - Miconazol, aumenta el efecto hipoglucemiante, y el riesgo de coma. Se contraindica esta asociación.
  - Fluconazol, aumenta la vida media de las sulfonilureas, aumentando la posibilidad de desarrollo de hipoglucemia.
  - Voriconazol: aunque no ha sido estudiado, el voriconazol puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas (por ej., tolbutamida, glipizida y gliburida) y por ello producir hipoglucemia. Se recomienda realizar un estrecho monitoreo cuando se administren voriconazol y glipizida en terapia combinada.
- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** (p.ej fenilbutazona) aumenta el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, desplazando a las sulfonilureas de su unión a proteínas plasmáticas y/o disminuyendo la eliminación de las sulfonilureas. Debe preferirse la utilización de otros antiinflamatorios. Se desaconseja esta asociación.
- **Salicilatos:** (p.ej, ácido acetilsalicílico) la administración de altas dosis tienen efecto hipoglucemiante, por lo cual debe indicarse al paciente aumentar el autocontrol de su glucemia.
- **Alcohol,** aumenta la reacción hipoglucémica (por inhibición de las reacciones de compensación), puede facilitar la instalación de coma hipoglucémico. Se desaconseja esta asociación.
- **Betabloqueantes,** enmascaran los síntomas de la hipoglucemia: las palpitaciones y la taquicardia, especialmente los no-cardioselectivos. Se debe prevenir al paciente y aumentar su autocontrol glucémico.
- **Inhibidores de enzima convertidora:** el uso de IECAs puede derivar en un incremento de la acción hipoglucemiante de los fármacos en pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas, incluida la glipizida. Por ello, puede ser necesaria una disminución de la dosis de glipizida.

LLD\_Arg\_CDSv7.0\_23Feb2016\_v1

  
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



- Antagonistas de los receptores H2: el uso de estos fármacos, como por ejemplo la cimetidina, puede potenciar la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas.

En general, la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede verse potenciada por la administración en terapia combinada con inhibidores de las monoaminooxidasas, quinolonas y fármacos que se unan en elevado porcentaje a proteínas plasmáticas tales como sulfonamidas, cloranfenicol, probenecid o derivados cumarínicos.

Cuando se administren estos medicamentos (o cuando se interrumpa el tratamiento con los medicamentos arriba incluidos) en un paciente que esté en tratamiento con glipizida, se debe monitorear al paciente por la posible aparición de síntomas de hipoglucemia.

Interacciones que aumentan el riesgo de hiperglucemia y en las que el paciente deberá aumentar su autocontrol glucémico:

- Danazol, tiene un efecto diabético. Si esta asociación no puede ser evitada, deberá adaptarse la dosis del hipoglucemiante mientras dure el tratamiento. Se desaconseja esta asociación.
- Fenotiazinas: (p.ej., clorpromazina) dosis mayores de 100 mg por día producen elevación de la glucemia, por disminución de la liberación de insulina.
- Glucocorticoides, en tratamiento combinado con glipizida producen elevación de la glucemia.
- Progestágenos, en altas dosis poseen un efecto diabético que obliga a modificar las dosis del hipoglucemiante.
- Simpaticomiméticos: (p.ej., ritodrina, salbutamol, terbutalina, cuando se administran en terapia combinada con glipizida producen la elevación de la glucemia por estimulación de los receptores  $\beta_2$ .  
Diuréticos tiazídicos y otros diuréticos, tratamientos para el control de la función tiroidea, anticonceptivos orales, estrógenos y progestágenos, fenitoína, ácido nicotínico, isoniacida y bloqueantes de los canales del calcio pueden producir hiperglucemia y derivar en una pérdida de control de la enfermedad.

Cuando se interrumpa el tratamiento con los medicamentos arriba incluidos o se administren estos medicamentos en un paciente que esté en tratamiento con glipizida, se debe monitorear al paciente por la posible aparición de síntomas que indiquen una pérdida del control de la glucemia.

#### EMBARAZO Y LACTANCIA

##### *Riesgos relacionados a la diabetes:*

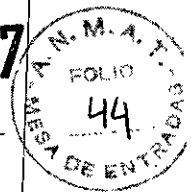
Cuando la diabetes gestacional o permanente no se encuentra estabilizada, existe mayor riesgo de malformaciones congénitas y de mortalidad perinatal. Durante el período periconcepcional, también deberá controlarse la enfermedad para reducir el riesgo de malformaciones

##### *Riesgos relacionados a la glipizida:*

Las sulfamidas hipoglucemiantes han demostrado teratogenicidad en animales, cuando se emplean en altas dosis. En la clínica, actualmente no se cuenta con suficiente información para evaluar un eventual efecto sobre el riesgo de malformaciones o de fetotoxicidad.


En casos de pacientes con diabetes gestacional, o en el caso de que se diagnostique un embarazo en una paciente con diabetes tipo II, se recomienda el cambio de tratamiento de hipoglucemiante oral a insulina, en este último caso no existe evidencia que avale la interrupción de un embarazo sino que se aconseja adoptar una actitud de prudencia, cuidados y control prenatal. Se recomienda realizar control de la glucemia del neonato.

En ausencia de datos respecto del pasaje a leche materna de este medicamento y habida cuenta del riesgo de provocar hipoglucemia en el neonato, se contraindica la lactancia en pacientes tratadas con glipizida.



**REACCIONES ADVERSAS**

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Infrecuentes ≥1/1000 a <1/100	Se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema hemolinfático			Agranulocitosis Leucopenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Pancitopenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglicemia (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS y SOBREDOSIFICACIÓN)		Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos			Estado de confusión <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Mareo <sup>a</sup> Somnolencia <sup>a</sup> Temblores <sup>a</sup>	Dolor de cabeza <sup>a</sup>
Trastornos oculares		Visión borrosa <sup>a</sup>	Diplopía <sup>a</sup> Deficiencia visual <sup>a</sup> Reducción de la agudeza visual <sup>a</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náuseas <sup>b</sup> Diarrea <sup>b</sup> Dolor abdominal superior <sup>b</sup> Dolor abdominal	Vómitos	Estreñimiento <sup>b</sup>
Trastornos hepatobiliares		Ictericia colestática <sup>c</sup>	Anormalidades de la función hepática Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eccema <sup>d</sup>	Dermatitis alérgica <sup>d</sup> Eritema <sup>d</sup> Exantema morbiliforme <sup>d</sup> Exantema maculopapular <sup>d</sup> Urticaria <sup>d</sup> Prurito <sup>d</sup> Reacción de fotosensibilidad
Trastornos congénitos, familiares y genéticos			Porfiria no aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Malestar <sup>a</sup>

  
 Pfizer S.R.L.  
 Verónica Paula Simunic  
 Co- Directora Técnica  
 Apoderada Legal

Investigaciones			Aumento del aspartato aminotransferasa <sup>e</sup> Aumento de la lactato deshidrogenasa en sangre <sup>e</sup> Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>e</sup> Aumento de la urea en sangre <sup>e</sup> Aumento de la creatinina en sangre <sup>e</sup>
<p><sup>a</sup> Es generalmente pasajero y no requiere suspender el tratamiento. Sin embargo, podría también ser síntoma de hipoglucemia.</p> <p><sup>b</sup> Parece relacionarse con la dosis y generalmente desaparece cuando la dosis se divide o reduce.</p> <p><sup>c</sup> Suspender el tratamiento en caso de ictericia colestática.</p> <p><sup>d</sup> Con frecuencia desaparecen al continuarse la terapia. No obstante, si persisten, debe suspenderse el medicamento.</p> <p><sup>e</sup> La relación entre estos trastornos y la glipizida es incierta; raramente se han asociado con síntomas clínicos.</p>			

Se han comunicado casos de anemia aplásica y reacciones parecidas a las del disulfiram con otras sulfonilureas.

### SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis de glipizida puede desencadenar hipoglucemia. Los signos de hipoglucemia moderada, sin pérdida de conocimiento ni signos neurológicos, deberían corregirse por completo luego del aporte de glucosa, una adaptación de la posología o la modificación del comportamiento alimentario. Se deberá realizar un seguimiento estrecho y continuo del paciente hasta determinar que la dosis del medicamento elegida es segura y que el paciente se encuentra fuera de peligro.

Las reacciones hipoglucémicas severas con coma, convulsiones, u otras alteraciones neurológicas serias pueden constituir una urgencia médica que demande hospitalización inmediata del paciente.

Ante el diagnóstico o la sospecha de coma hipoglucémico, se le deberá administrar al paciente una inyección endovenosa de una solución glucosada al 50%. Si fuera necesario administrar perfusión continua, se administrará una solución glucosada al 10%, a la velocidad necesaria para obtener una glucemia por encima de 100 mg/dl. Los pacientes deberán ser estrechamente vigilados durante 48 hs. Y de acuerdo al estado del paciente, el médico decidirá si es necesaria una vigilancia posterior. El clearance plasmático de la glipizida puede ser prolongado en pacientes que presenten alteraciones de la función hepática. Debido a la fuerte unión de la glipizida con las proteínas, la utilización de diálisis no aporta mayores beneficios en estos casos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

### CONSERVACIÓN

Conservar en lugar fresco y seco, a temperatura no superior a 25°C.

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

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

### PRESENTACIÓN

Envases que contienen 30 y 90 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.065

LLD\_Arg\_CDSv7.0\_23Feb2016\_v1

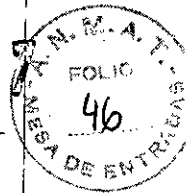
Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO  
MINODIAB, COMPRIMIDOS

862  
PÁGINA 7 de 7



PFIZER S.R.L.  
Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.  
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono: (011) 4788-7000

Fecha de última revisión: .../.../...  
LPD: 23/Feb/2016

LLD\_Arg\_CDSv7.0\_23Feb2016\_v1

Pfizer S.R.L.  
Verónica Paula Simunic  
Co- Directora Técnica  
Apoderada Legal