



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-6207-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 14 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-00321-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000321-18-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAFEDAR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DIABEMIN / GLIBENCLAMIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 5mg; aprobada por Certificado N° 42.114

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LAFEDAR S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIABEMIN / GLIBENCLAMIDA, el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-20715865-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente

obran en el documento IF-2018-20716558-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N°42.114, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulo, prospecto e información para paciente). Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-00321-18-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.14 09:21:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.14 09:21:43 -03'00'



Proyecto de Rótulo envase primario: blister

DIABEMIN

GLIBENCLAMIDA 5 mg

Comprimidos

Presentación: blister conteniendo 30 comprimidos

Lote N°:

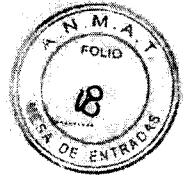
Fecha de vencimiento:

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. QUIMAREY
Presidente

GUSTAVO O. SEIN
Farmacólogo y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

IF-2018-20715865-APN-DERM#ANMAT

página 1 de 4



Proyecto de Rótulo envase primario: blister

DIABEMIN
GLIBENCLAMIDA 5 mg
Comprimidos

Presentación: blister conteniendo 30 comprimidos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

LAFEDAR S.A.

RICARDO CASIMAYEY
Presidente

RICARDO CASIMAYEY
Graduado en Farmacia y Lic. en Farmacología
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.



Proyecto de Rótulo envase primario: blister

DIABEMIN

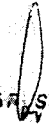
GLIBENCLAMIDA 5 mg


Comprimidos

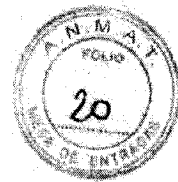
Presentación: blister conteniendo 30 comprimidos

Lote N°:

Fecha de vencimiento:


LAFEDAR S.A.
RICARDO C. QUIMAREY
Presidente


GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Ciencias Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.



Proyecto de Rótulo: envase secundario

DIABEMIN

GLIBENCLAMIDA 5 mg
Comprimidos

Venta Bajo Receta
Industria Argentina

Presentación: envase conteniendo 30 comprimidos

Fórmula: Cada comprimido contiene: Glibenclamida 5 mg. Excipientes: almidón de maiz 70,5 mg, estearato de magnesio 0,5 mg, talco 3,0 mg, dióxido de silicio coloidal 2,0 mg, lactosa c.s.p. 160 mg.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.114

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote N°.....

Fecha de vencimiento:

CONSERVAR A TEMPERATURA ENTRE 4°C Y 30°C.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota: Este mismo proyecto de rótulo también será utilizado para envases conteniendo 20, 40, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos, siendo éstos tres últimos para "Uso Hospitalario".

LAFEDAR S.A.
RICARDO GUIMAREY
Farmacéutico
Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

IF-2018-20715865-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20715865-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

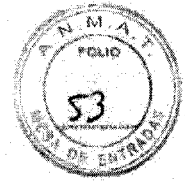
Referencia: 321-18-6 rotulos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.04 12:09:25 -03'00'

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.04 12:09:26 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

DIABEMIN

GLIBENCLAMIDA 5 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Cada comprimido contiene: Glibenclamida 5 mg. Excipientes: almidón de maíz 70,5 mg, estearato de magnesio 0,5 mg, talco 3,0 mg, dióxido de silicio coloidal 2,0 mg, lactosa c.s.p. 160 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Hipoglucemiante oral.

Código ATC: A10BB01.

INDICACIONES

Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), cuando los niveles de azúcar en sangre no pueden controlarse en forma adecuada con dieta, ejercicio físico y reducción de peso.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Modo de acción

La glibenclamida reduce la concentración de glucosa en sangre por estimulación de la liberación de la insulina de las células beta del páncreas, tanto en personas sanas como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Este efecto opera en interacción con la glucosa (mejoramiento en la respuesta de las células beta al estímulo fisiológico de la glucosa). También ha sido informado que la glibenclamida tiene efectos extrapancreáticos: reduce la producción hepática de glucosa y mejora la unión y la sensibilidad de la insulina en los tejidos periféricos.

Características farmacodinámicas

Después de una dosis individual matinal el efecto reductor de glucosa en sangre se detecta durante aproximadamente 24 horas.

Durante terapia de tiempo prolongado el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida persiste mientras que los niveles de insulina retornan a su rango normal.

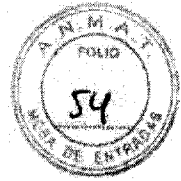
La glibenclamida tiene un leve efecto diurético e incrementa el clearance de agua libre.

Farmacocinética

La absorción de glibenclamida no es influenciada significativamente por la ingesta de

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. QUIMAREY
Presidente

IE-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT
Farmacología en
C. F. de la U. de Buenos Aires
LAFEDAR S.A. S. R. L.
página 1 de 10



comidas.

La vida media sérica de la glibenclamida después de administración intravenosa es de aproximadamente 2 horas. Después de administración oral la vida media es de 2 a 5 horas, aunque algunos estudios sugieren que en pacientes con diabetes mellitus podría ser más larga (de 8 a 10 horas).

No hay acumulación.

La unión de glibenclamida a proteínas es mayor al 98%; in vitro esta unión es predominantemente no iónica.

La glibenclamida se metaboliza completamente en el hígado. El metabolito principal es la 4-trans-hidroxiglibenclamida; otro metabolito es la 3-cis-hidroxiglibenclamida. Los metabolitos de la glibenclamida tienen alguna contribución con el efecto reductor de la glucosa en sangre.

La excreción de los metabolitos se realiza vía urinaria y biliar – aproximadamente la mitad por cada vía – y se completa después de 45 a 72 horas.

En pacientes con función renal deficiente hay un incremento de la excreción de los metabolitos por vía biliar; el incremento depende de la severidad de la deficiencia renal.

Como otros sulfonilureas, la glibenclamida atraviesa la placenta solamente en mínimas cantidades y se excreta presumiblemente en la leche materna.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

En principio la dosificación de DIABEMIN depende del nivel buscado de glucosa en sangre. La dosificación de DIABEMIN debe ser la mínima dosis posible efectiva.

El tratamiento con DIABEMIN debe ser iniciado y monitoreado por el médico. El paciente debe tomar DIABEMIN en los momentos y en las dosis prescritas por el médico. Los errores (por ejemplo olvido de toma de dosis) no deben subsanarse tomando posteriormente una dosis mayor. Las medidas para manejar estos errores (el olvido de una dosis, saltar una comida o el caso de que una dosis no pueda ser tomada en el momento prescrito) deben ser acordados de antemano con el médico. Se debe notificar inmediatamente al médico en el caso de ingestión de una dosis demasiado alta o de una dosis extra.

Dosis inicial y regulación de dosis

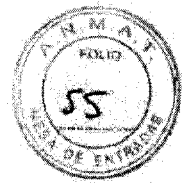
La dosis inicial usual es de $\frac{1}{2}$ a 1 comprimido de DIABEMIN una vez por día. Se recomienda iniciar el tratamiento con la mínima dosis posible. Esto se aplica en particular a los pacientes con tendencia a la hipoglucemia o que pesan menos de 50 kg. Si fuera necesario, la dosis diaria puede ser aumentada. Se recomienda aumentar la dosis gradualmente (por ejemplo en incrementos de no más de $\frac{1}{2}$ comprimido por día y en el período de una a dos semanas); el incremento debe guiarse por los resultados del monitoreo regular de la glucemia en sangre.

Rango de dosis en pacientes con diabetes bien controlada; dosis máximas

La dosis individual usual es de $\frac{1}{2}$ a 2 comprimidos de DIABEMIN. Cada dosis individual no debe exceder a 2 comprimidos. Las dosis diarias mayores deben dividirse en por lo

LAFEDAR S.A.
RICARDO CALUMAREY
Presidente

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT



menos dos dosis individuales. La dosis diaria usual es de 1 a 2 comprimidos de DIABEMIN. Se recomienda no exceder la dosis diaria total de 3 comprimidos, porque dosis diarias mayores a 4 comprimidos son más efectivas sólo en casos excepcionales.

Distribución de la dosis

Los momentos y la distribución de la dosis deben ser decididos por el médico, considerando el estilo de vida del paciente. Habitualmente es suficiente una dosis única diaria de DIABEMIN.

Se recomienda que las dosis diarias mayores a 2 comprimidos se ingieren antes de un desayuno sustancial o antes de la primera comida principal y que cualquier otra fracción remanente de la dosis diaria total se toma antes de la cena. Es muy importante no saltar comidas después de haber tomado los comprimidos.

Dosificación en adultos jóvenes con diabetes mellitus tipo 2 (MODY*)

La dosificación es básicamente la misma que para adultos mayores.

Ajustes secundarios de la dosificación

Como una mejora en el control de la diabetes es en sí misma asociada con una alta sensibilidad a la insulina, la cantidad necesaria de glibenclamida puede ir decayendo a lo largo del tratamiento. Por lo tanto, se debe considerar la reducción de la dosis con el tiempo o la supresión de la terapia con DIABEMIN para evitar hipoglucemia. También debe considerarse la corrección de la dosificación siempre que:

- cambie el peso del paciente, o
- cambie el estilo de vida del paciente, o
- aparezcan otros factores que causen un aumento de la susceptibilidad a la hipoglucemia o a la hiperglucemia (ver "Precauciones" y "Advertencias").

Duración del tratamiento

El tratamiento con DIABEMIN es habitualmente una terapia de larga duración.

Cambio de otros antidiabéticos orales a DIABEMIN

No hay relación exacta de dosificación entre DIABEMIN y otros antidiabéticos orales. Cuando se sustituya DIABEMIN por otros antidiabéticos orales se recomienda que el procedimiento sea el mismo que para la dosificación inicial, empezando con dosis diarias de ½ a 1 comprimidos de DIABEMIN. Esto se aplica aún en los casos donde los pacientes vienen de recibir la dosificación máxima de otros antidiabéticos orales.

Se debe considerar la potencia y duración de acción del agente antidiabético anterior. Podría requerirse un corte de la medicación para evitar una sumatoria de los efectos que conlleven a riesgo de hipoglucemia.

MODY*: "Maturity onset diabetes of the young" (comienzo tardío de la diabetes juvenil).

Vía de administración

Oral. El comprimido de DIABEMIN debe tomarse entero con cantidad suficiente de líquido (aproximadamente medio a un vaso de agua).

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con diabetes mellitus insulino dependientes (tipo 1), por ejemplo, diabéticos

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUMABEY

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT



- con antecedentes de cetoacidosis.
- tratamiento de cetacidosis diabética.
 - tratamiento de precoma o coma diabética.
 - pacientes con disfunción renal seria.
 - pacientes con disfunción hepática seria.
 - pacientes con hipersensibilidad a la glibenclamida o a cualquiera de los componentes del comprimido.
 - mujeres embarazadas.
 - mujeres en período de amamantamiento.
 - pacientes tratados con bosentán.

ADVERTENCIAS

Los estudios epidemiológicos sugieren que la administración de glibenclamida se encuentra asociada a un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, en comparación con el tratamiento con metformina o gliclazida. Este riesgo se observó especialmente en pacientes con enfermedades coronarias diagnosticadas.

Los síntomas clínicos de la hiperglucemia son micción frecuente, sed intensa, sequedad de la boca y piel seca.

En situaciones de estrés excepcional (por ejemplo trauma, cirugía, infecciones febriles) la regulación de glucosa en sangre puede deteriorarse y podría ser necesario un cambio temporario a insulina para mantener buen control metabólico.

Las personas alérgicas a otros derivados de las sulfonamidas podrían también desarrollar reacción alérgica a la glibenclamida.

PRECAUCIONES

Para que el tratamiento con DIABEMIN consiga su objetivo (el control óptimo del azúcar en sangre) son tan necesarias una dieta adecuada, ejercicio físico regular y suficiente y si fuera necesario, reducción del peso corporal, como la ingestión regular de DIABEMIN.

Durante el tratamiento con DIABEMIN deben determinarse regularmente los valores de glucosa en sangre y orina. Además se recomienda realizar regularmente la determinación de la proporción de hemoglobina glicosilada.

El monitoreo de los niveles de glucosa en sangre y orina también sirve para detectar fallas en la terapia, sean primarias o secundarias.

Algunos consensos internacionales (por ejemplo europeos) también recomiendan el monitoreo de otros parámetros.

Al comenzar el tratamiento debe informarse al paciente sobre los efectos y riesgos de la ingesta de DIABEMIN y sobre su interacción con las medidas dietéticas y el ejercicio físico, así como de la importancia de su colaboración.

Como en todo tratamiento con medicamentos reductores del nivel de glucemia, tanto el médico como el paciente deben tener presente el riesgo hipoglucémico.

Los factores que favorecen la hipoglucemia son:

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUMAREY

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT



- poca disposición (frecuente en las personas de edad avanzada) o incapacidad del paciente para colaborar.
- desnutrición, horarios irregulares de alimentación o saltar comidas.
- desbalance entre el esfuerzo físico y la ingesta de carbohidratos.
- alteraciones de la dieta.
- deterioro renal.
- trastornos hepáticos graves.
- sobredosificación de DIABEMIN.
- descompensación del sistema endócrino que altera el metabolismo de los hidratos de carbono o contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo en ciertas alteraciones de la función tiroidea y en la insuficiencia hipofisaria anterior o corticosuprarrenal).
- administración simultánea con determinados medicamentos (ver "Interacciones").
- tratamiento con DIABEMIN en ausencia de alguna indicación.

El paciente debe informar al médico sobre estas circunstancias así como también sobre los episodios hipoglucémicos, dado que pueden indicar la necesidad de monitoreo especial de enfermo.

Si estos factores de riesgo para hipoglucemia estuvieran presentes, sería necesario ajustar la dosis de DIABEMIN o del tratamiento completo. Lo mismo es aplicable cuando se presenta una interurrencia durante el tratamiento o si hay cambios en el estilo de vida del paciente.

Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de los medicamentos hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en los ancianos. La dosis inicial y de mantenimiento debería ser conservadora para evitar reacciones hipoglucémicas.

Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contrarregulación adrenérgica del organismo (ver "Reacciones adversas") pueden ser más leves o faltar si la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, cuando existe una neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento simultáneo con beta-bloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otros medicamentos de acción simpaticolítica.

La hipoglucemia casi siempre puede controlarse rápidamente cuando el paciente toma inmediatamente hidratos de carbono (glucosa o azúcar, por ejemplo en forma de terrones de azúcar, jugo de frutas o té azucarado).

Por esta razón el paciente debe llevar siempre consigo un mínimo de 20g de glucosa. Para evitar complicaciones puede ser necesaria la ayuda de otras personas.

La hipoglucemina no puede controlarse con edulcorantes artificiales.

Aunque inicialmente las medidas den resultados positivos, puede presentarse de nuevo una hipoglucemia, por lo que el paciente deberá permanecer bajo atenta vigilancia.

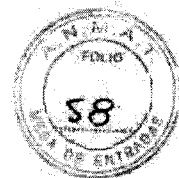
La hipoglucemia severa o un episodio prolongado, que solo pueden controlarse temporariamente con cantidades usuales de azúcar, requieren posteriormente tratamiento inmediato y seguimiento médico y en algunas circunstancias, internación.

Si el paciente es atendido por otros médicos (ejemplo internación hospitalaria después de

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. SIMAREY
Presidente

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT

página 5 de 10



un accidente o enfermedad durante vacaciones), se les debe informar la condición de diabético y los tratamientos previos.

El nivel de alerta y de reacción puede afectarse por episodios hipoglucémicos e hiperglucémicos, especialmente al principio o después de modificar el tratamiento o cuando DIABEMIN no se ingiere con regularidad. Esto podría afectar a capacidad para conducir y operar maquinarias.

El tratamiento con sulfonilureas de pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatasa puede desencadenar una anemia hemolítica. Dado que glibenclamida pertenece a la clase de agentes sulfonilureicos, se debe tener precaución en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatasa y una alternativa distinta a las sulfonilureas debiera ser considerada.

Interacciones

a. Asociación contraindicada

Bosentán: en los pacientes que reciben glibenclamida concomitantemente con bosentán se observó un aumento de la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas. Tanto la glibenclamida como el bosentán inhiben la bomba de excreción de sales biliares, conduciendo a su acumulación hasta niveles tóxicos. Debido a esto, no deben usarse en combinación.

b. Asociaciones a considerar

Los pacientes que toman o discontinúan la toma de otros medicamentos mientras se encuentran en tratamiento con DIABEMIN pueden experimentar cambios en el control de la glucosa en la sangre.

Glibenclamida se metaboliza principalmente por la CYP2C9 y en menor medida por la CYP3A4. Esto debe tenerse en cuenta cuando la glibenclamida es administrada junto con inductores o inhibidores de la CYP2C9.

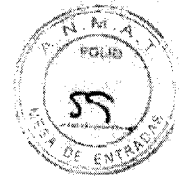
Podría ocurrir potenciación del efecto reductor de la glucosa en sangre cuando se reciben otras medicaciones [entre ellas insulina, otros antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, esteroides anabólicos y hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxentina, ifosfamida, inhibidores de la MAO, miconazol, ácido p-aminosalicílico, pentoxifilina (en dosis parenteral alta), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfonamidas, sulfonamidas, agentes simpaticolíticos (tales como betabloqueantes y guanetidina), claritromicina, tetraciclinas, tritoqualina, trofosfamida] y por lo tanto en algunas instancias hipoglucemia.

Podría presentarse disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre y así incrementos en los niveles de azúcar cuando se reciben otras drogas, entre ellas, acetazolamida, barbituratos, corticosteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos, glucagon, laxantes (después de uso prolongado), ácido nicotínico (en dosis altas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas.

Los antagonistas de los receptores H₂, la clonidina y la reserpina pueden producir tanto potenciación como disminución de efecto reductor de azúcar en sangre.

LAFEDAR S.A.
RICARDO OLIVERA

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT



Los signos de contrarregulación adrenérgica a hipoglucemia pueden ser reducidos o estar ausentes bajo la influencia de drogas simpaticolíticas tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina.

La ingestión de alcohol tanto aguda como crónica puede potenciar o debilitar la forma impredecible la acción reductora de la glucemia de la glibenclamida.

La glibenclamida puede potenciar o debilitar el efecto de los derivados cumarínicos.

La glibenclamida puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina y conducir potencialmente al incremento de su toxicidad. Por lo tanto se recomienda el monitoreo y ajuste de dosis de ciclosporina cuando se administran ambas drogas.

Colesevelam se une a la glibenclamida y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal. No se observó ninguna interacción cuando la glibenclamida fue tomada por lo menos 4 horas antes de colesevelam. Por lo tanto, la glibenclamida se debe administrarse por lo menos 4 horas antes de colesevelam.

Embarazo

DIABEMIN no debe ingerirse durante el embarazo. Durante el embarazo la paciente debe cambiar a insulina. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben comunicárselo a su médico. Se recomienda que estas pacientes cambien a insulina.

Lactancia

Para prevenir una posible ingestión con la leche materna, DIABEMIN no debe ingerirse durante el período de amamantamiento. La paciente debe cambiar a insulina o debe interrumpir el amamantamiento.

Carcinogénesis

Un estudio de oncogenicidad en ratones que recibieron dosis mayores o iguales a 3000 mg/kg de peso corporal durante dos años mostró que no hay ninguna indicación de que se fomente o induzca la carcinogenicidad.

Mutagénesis

Un estudio de mutagenicidad en el test de microsoma de la Salmonella (Test de Ames) mostró que no hay ninguna indicación de mutagenicidad.

Efectos teratogénicos

Estudios de teratogenicidad en ratas y conejos han mostrado que no hay indicio de algún efecto teratogénico debido a la glibenclamida. Sin embargo, después de dosis muy altas (cien veces la dosis máxima diaria terapéutica) administradas en la etapa de organogénesis se observaron lesiones embriotóxicas (malformaciones del ojo). Estas lesiones pueden interpretarse como una consecuencia de los niveles excesivamente bajos de glucosa en sangre y pueden también haber sido causados por hipoglucemia insulina-inducida. Han sido observadas malformaciones en niños y mujeres tratadas con glibenclamida durante el embarazo. No puede ser excluida una relación causal con glibenclamida. En este contexto se podría señalar que es conocida que la incidencia de malformaciones se incrementa en la diabetes mal controlada, independientemente del tipo de medicación.

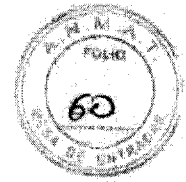
Empleo en insuficientes hepáticos o renales

LAFEDAR S.A.

RICARDO SUAREZ

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT

página 7 de 10



Ver "Farmacocinética", "Contraindicaciones" y "Precauciones".

REACCIONES ADVERSAS

Hipoglucemia

Hipoglucemia a veces prolongada y hasta con riesgo de vida, puede presentarse como consecuencia de la acción reductora de la glucemia en sangre de DIABEMIN. Esto sucede cuando hay desequilibrio entre la dosificación de DIABEMIN, la ingesta de carbohidratos (dieta), el ejercicio físico y otros factores que ejercen influencia sobre el metabolismo.

Los síntomas posibles de hipoglucemia son dolor de cabeza, hambre voraz, náuseas, vómitos, laxitud, modorra, alteraciones del sueño, desasosiego, agresividad, deficiencia en la concentración, alerta y reacción, depresión, confusión, alteraciones del habla, afasia, desórdenes visuales, temblor, paresia, alteraciones del sensorio, vértigo, desamparo, pérdida del control personal, delirio, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia hasta estado de coma, respiración superficial y bradicardia.

Además, podrían presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico severo puede parecerse al de un stroke. Los síntomas de hipoglucemia casi siempre desaparecen cuando este se corrige.

Trastornos oculares

Especialmente al comienzo del tratamiento, podría haber deterioro visual temporario debido al cambio del nivel de glucosa en sangre. La causa es una alteración temporaria en la turgencia y en consecuencia, del índice de refracción del cristalino, dependiente del nivel de glucosa en sangre.

Alteraciones gastrointestinales

Ocasionalmente pueden presentarse síntomas gastrointestinales como náusea, vómitos, sensación de opresión o plenitud en epigastrio, dolor abdominal y diarrea. Sin embargo, a pesar de continuar el tratamiento, estos síntomas a menudo ceden y habitualmente no es necesario suspender DIABEMIN.

En casos aislados, podría presentarse hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas y/o colestasis e ictericia que pueden progresar a una insuficiencia hepática con riesgo de muerte pero puede revertirse tras la discontinuación de DIABEMIN.

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

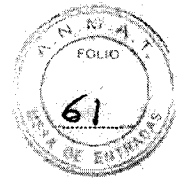
Potencialmente podrían ocurrir cambios con riesgo de vida en el esquema sanguíneo. Estos cambios pueden incluir raramente, trombocitopenia ligera a severa (por ejemplo presentándose como púrpura) y en casos aislados, anemia hemolítica, eritrocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y (por ejemplo debido a la mielosupresión) pancitopenia. En principio, estas reacciones revierten una vez que se suspende el uso de DIABEMIN.

Trastornos generales

LAFEDAR S.A.

RICARDO C. GUMAREY

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT



Ocasionalmente podrían presentarse reacciones alérgicas o pseudoalérgicas (por ejemplo rash o picazón). En casos aislados, reacciones moderadas en forma de urticaria podrían desarrollar a reacciones serias y hasta con riesgo de vida con disnea y caída de la presión arterial, llegando algunas veces hasta el shock. por lo tanto, en caso de urticaria, se debe notificar al médico inmediatamente.

Podría presentarse reacción de hipersensibilidad contra la glibenclamida propiamente dicha pero también contra alguno de los excipientes. La alergia a derivados de las sulfonamidas podría también ser responsable de una reacción alérgica contra la glibenclamida.

En casos aislados, puede aparecer vasculitis alérgica, que a veces puede llevar hasta riesgo de vida. En casos aislados podría presentarse hipersensibilidad de la piel a la luz y podría decrecer la concentración sérica de sodio.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Tanto la sobredosificación aguda como un tratamiento prolongado con dosis demasiado altas de glibenclamida pueden llevar a hipoglucemia severa, prolongada y con riesgo de vida.

Medidas inmediatas

Tan pronto como se descubre la sobredosificación con DIABEMIN debe notificarse al médico sin demora. El paciente debe recibir inmediatamente azúcar, si es posible como glucosa, a menos que un médico haya tomado antes la responsabilidad de tratar la sobredosificación.

Uno monitoreo cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro. Debe recordarse que la hipoglucemia y sus signos clínicos pueden recurrir después de la recuperación inicial.

Algunas veces es necesaria la internación, aunque sea como medida precautoria. Particularmente sobredosificaciones significativas y reacciones severas con signos tales como pérdida de la conciencia y otros desórdenes neurológicos serios son emergencias médicas y requieren inmediato tratamiento e internación.

Si el paciente está inconsciente se sugiere administrar por vía intravenosa, una inyección de solución concentrada de glucosa (para adultos: empezar con 40 ml de solución al 20%). Alternativamente en adultos, puede considerarse la administración de glucagon (en dosis de 0,5 a 1 mg vía intravenosa, subcutánea o intramuscular).

Cuando se trata la hipoglucemia en lactantes y niños pequeños, la dosis de glucosa a administrar debe ser ajustada cuidadosamente considerando la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa y se debe monitorear atentamente la glucosa en sangre.

Los pacientes que hayan ingerido cantidades de DIABEMIN que implican riesgo de vida requieren detoxificación (por ejemplo lavado gástrico y carbón activado).

Una vez completada la reposición aguda de glucosa, habitualmente es necesario administrar una infusión intravenosa de glucosa en menor concentración para asegurar

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUMAREY

IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT



que la hipoglucemia no recurrirá. El nivel de glucosa en sangre del paciente debe monitorearse cuidadosamente durante por lo menos 24 horas. En casos severos con curso prologado, la hipoglucemia o el peligro de caer nuevamente en hipoglucemia pueden persistir durante varios días.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 ó (011) 4801-7767

PRESENTACIONES

Envases con 20, 30, 40, 60, 100, 250, 500 y 1000 comprimidos, siendo éstos tres últimos para "Uso Hospitalario".

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 4°C y 30°C.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 42.114

Fecha de la última revisión:

Prospecto autorizado por la A.N.M.A.T. Disposición N°:.....

Elaborado en: LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Parque Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Ente Ríos.

Director Técnico: Gustavo O. Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.

LAFEDAR S.A. IF 2018-20716175-APN-DERM#ANMAT
RICARDO C. GUIMAREY



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-20716175-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 4 de Mayo de 2018

Referencia: 321-18-6 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.04 12:09:58 -03'00'

Maria Laura Garcia
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.04 12:09:57 -03'00'