



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

DISPOSICIÓN Nº **7384**

BUENOS AIRES, 23 NOV 2010

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-024634-07-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar, que será elaborado en la República de Colombia, al presente no está autorizado para su consumo público en el mercado interno de ninguno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92; aunque del mismo existen producto/s similar/es inscripto/s en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5º inciso c) del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

07

H



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 7384

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fs. 221/222, la firma recurrente acompaña copia del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Farmacéuticos emitido por el Instituto Nacional de Medicamentos correspondiente al laboratorio elaborador del producto.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que se informa que de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK QUÍMICA S.A.I.C. y atento al Artículo del Decreto 5º del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto 177/93) y habiéndose cumplimentado los requisitos establecidos; se aconseja dictar el acto administrativo correspondiente autorizando la Especialidad Medicinal cuyos datos se consignan a continuación, extendiéndose el Certificado pertinente.

Que la mencionada Dirección continua informando que el encuadre como artículo 5º se debe solamente a que este producto proviene de un país que no es Anexo I ni II del Decreto 150/92.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos informa que esta droga se encuentra comercializada en nuestro país (fojas 219) y en países del Anexo I, no presentándose ningún cambio en la posología ni en la indicación.

Que por lo expuesto, la mencionada Dirección considera aceptable la aprobación como especialidad medicinal del producto Glibenciamida Merck debido que



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

DISPOSICIÓN Nº **7 3 8 4**

cumplimenta con los requisitos de seguridad y eficacia compatible con un artículo 5° del Decreto 150/92.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/92 y Nº 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial GLIBENCLAMIDA MERCK y nombre/s genérico/s GLIBENCLAMIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.6., por MERCK

07



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

DISPOSICIÓN Nº 7384

QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7384

con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-024634-07-2

DISPOSICIÓN Nº: **7384**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

7 3 8 4

Nombre comercial: GLIBENCLAMIDA MERCK

Nombre/s genérico/s: GLIBENCLAMIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MERCK S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: CARRERA 65 N°10-95, BOGOTA D.C.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: MARCONI 877, CARLOS
SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

01 Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan
a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: GLIBENCLAMIDA MERCK.

Clasificación ATC: A10B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN LA TERAPIA JUNTO CON DIETA Y
EJERCICIO, PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CON
DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE), CUYA
GLUCEMIA NO PUEDE SER SATISFACTORIAMENTE TRATADA SOLAMENTE CON DIETA Y
EJERCICIO.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

7 3 8 4

Concentración/es: 5 MG de GLIBENCLAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual : Genérico/s:
GLIBENCLAMIDA 5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 MG, ACIDO SILICICO 0.5 MG, TALCO
EXTRAFINO 5 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 23 MG, CELULOSA
MICROCRISTALINA TIPO 102 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100, 500 UH.

Contenido por unidad de venta: 10,15,20,30,50,60,100 Y 500 EL ULTIMO USO
HOSPITALARIO..

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: COLOMBIA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: MERCK S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: CARRERA 65 N°10-95, BOGOTA D.C.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: MARCONI 877, CARLOS
SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **7 3 8 4**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 7384

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-024634-07-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7384, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.6 , por MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: GLIBENCLAMIDA MERCK

Nombre/s genérico/s: GLIBENCLAMIDA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: MERCK S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: CARRERA 65 Nº10-95, BOGOTA D.C.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: MARCONI 877, CARLOS SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: GLIBENCLAMIDA MERCK.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7.

Clasificación ATC: A10B.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN LA TERAPIA JUNTO CON DIETA Y EJERCICIO, PARA MEJORAR EL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES TIPO II (DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE), CUYA GLUCEMIA NO PUEDE SER SATISFACTORIAMENTE TRATADA SOLAMENTE CON DIETA Y EJERCICIO.

Concentración/es: 5 MG de GLIBENCLAMIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual : Genérico/s:
GLIBENCLAMIDA 5 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 MG, ACIDO SILICICO 0.5 MG, TALCO EXTRAFINO 5 MG, ALMIDON DE MAIZ PREGELATINIZADO 23 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100, 500 UH.

Contenido por unidad de venta: 10,15,20,30,50,60,100 Y 500 EL ULTIMO USO HOSPITALARIO..

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD; hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: COLOMBIA.

01

f



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: MERCK S.A.

Domicilio del establecimiento elaborador: CARRERA 65 N°10-95, BOGOTA D.C.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: MARCONI 877, CARLOS
SPEGAZZINI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

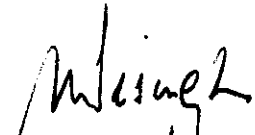
Se extiende a MERCK QUIMICA ARGENTINA S.A.I.C. el Certificado N°

▶ **55916** _____, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
23 NOV 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la

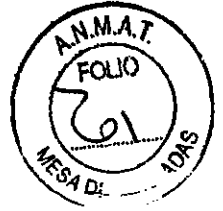
fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7384


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7384



PROYECTO DE RÓTULO

**GLIBENCLAMIDA MERCK
GLIBENCLAMIDA 5 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta

Industria Colombiana

Envase conteniendo 10 comprimidos.

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de GLIBENCLAMIDA MERCK contiene:

Glibenclamida	5,00 mg
Ácido silícico (Aerosil 200)	0,50 mg
Celulosa microcristalina 102	50,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	23,00 mg
Talco polvo muy fino	5,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver Prospecto Interno.

CONSERVACIÓN: Conservar a temperatura no superior a 30°C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
Elaborado en: Merck S.A. Colombia
Distribuido por Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, Ciudad de Buenos Aires.
Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.
Laboratorio y Depósito: Marconi 877, Carlos Spegazzini, Pcia. de Buenos Aires.
Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

NOTA: el mismo texto es válido para los envases conteniendo 15, 20, 30, 50, 60, 100 y 500 comprimidos, siendo el último para Uso Exclusivo Hospitalario.

7384



PROYECTO DE PROSPECTO

**GLIBENCLAMIDA MERCK
GLIBENCLAMIDA 5 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta

Industria Colombiana

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de **GLIBENCLAMIDA MERCK** contiene:

Glibenclamida	5,00 mg
Ácido silícico (Aerosil 200)	0,50 mg
Celulosa microcristalina 102	50,00 mg
Almidón de maíz pregelatinizado	23,00 mg
Talco polvo muy fino	5,00 mg
Estearato de magnesio	1,50 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antihiper glucemiante oral.

INDICACIONES:

GLIBENCLAMIDA MERCK está indicado en la terapia junto con dieta y ejercicio, para mejorar el control de la glucemia en pacientes con Diabetes Tipo II (Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente) cuya glucemia no puede ser satisfactoriamente tratada solamente con dieta y ejercicio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Acción farmacológica:

La Glibenclamida parece disminuir los niveles de glucemia por estimular la liberación pancreática de insulina, efecto que depende de la actividad de las células β del páncreas. El mecanismo de acción por el cual la Glibenclamida disminuye la glucemia en el tratamiento a largo plazo no ha sido claramente establecido. En pacientes con Diabetes tipo II, con la administración crónica, el efecto de disminuir la glucemia persiste mas allá de la disminución de la secreción de Insulina como respuesta a la droga. Efectos extra pancreáticos parecen estar involucrados en los efectos de la droga.

Farmacocinética:

Absorción y biodisponibilidad: Estudios en pacientes normales demostraron que la Glibenclamida se absorbe dentro de la primera hora, llegando a la concentración máxima en sangre a las 4 hs. Se detectan concentraciones menores hasta las 24 hs. El ABC aumenta junto con el aumento de la dosis de Glibenclamida.

Distribución: Las Sulfonilureas se unen extensamente a las proteínas plasmáticas. Drogas ácidas (como Fenilbutazona, Warfarina y Salicilatos) desplazan la unión iónica de otras sulfonilureas en una forma mucho mayor que el desplazamiento que producen de la Glibenclamida.

Metabolismo y eliminación: La disminución de la concentración plasmática en pacientes sanos es bifásica, y la vida media es de 10 hs. El metabolito principal es el 4-trans-hidroxi derivado y el secundario el 3-cis-hidroxi derivado. Estos metabolitos no contribuyen de manera importante con el efecto hipoglucemiante en el hombre. Los metabolitos se excretan por bilis y orina; aproximadamente un 50% por cada vía.



POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN:

No existe un régimen prefijado de tratamiento del paciente diabético con ningún hipoglucemiante oral. Debe determinarse la glucemia en ayunas para poder así establecer la mínima dosis efectiva, detectar si se trata de una falla primaria, por ejemplo que la glucemia en ayunas no disminuya utilizando la mayor dosis de Glibenclámid; o detectar si se trata de una falla secundaria; por ejemplo pérdida de un adecuado control de la glucemia después de que el tratamiento ha resultado efectivo. Debe realizarse un seguimiento cercano del paciente hasta que el médico asegure que se encuentra fuera de peligro. También debe dosarse periódicamente la Hemoglobina glicosilada. **GLIBENCLÁMIDA MERCK** puede utilizarse en periodos cortos de tiempo en aquellos pacientes que controlaban su glucemia solamente con dieta.

Dosis inicial recomendada: La dosis debe ser individualizada, y se recomienda iniciar el tratamiento con 2,5 a 5,0 mg diarios, administrado con el desayuno o con la comida principal. Aquellos pacientes que son más sensibles a los hipoglucemiantes orales deben iniciar el tratamiento con 1,25 mg. Aquellos pacientes que no se adaptan estrictamente a la dieta y al medicamento son los más susceptibles de no obtener buena respuesta terapéutica. Cuando el paciente pasa de otro medicamento a **GLIBENCLÁMIDA MERCK**, el tratamiento debe iniciarse con 2,5 a 5,0 mg diarios. Salvo que el paciente haya estado tratado con Clorpropamida no se necesita de tiempo de transición entre los tratamientos. En el caso que el paciente cambie de Clorpropamida a Glibenclámid debe tenerse cuidado durante las dos primeras semanas del nuevo tratamiento debido a que la Clorpropamida se retiene en el organismo y la superposición de ambas drogas puede provocar una importante hipoglucemia.

Si la dosis diaria de Insulina es menor a 20 UI debe intentarse el cambio de tratamiento a **GLIBENCLÁMIDA MERCK**, 2,5 a 5,0 mg diarios. Si la dosis de Insulina está entre 20 y 40 UI debe pasarse a 5,0 mg diarios de Glibenclámid. Si la dosis de Insulina es superior a las 40 UI diarias debe realizarse un periodo de transición es decir, 5,0 mg de glibenclámid y reducir al 50% las UI de Insulina.

Si con estas dosis no se alcanza un estado metabólico satisfactorio, la dosis debe ajustarse aumentando o disminuyéndola en 2,5 mg.

Dosis de mantenimiento recomendada: La dosis usual recomendada de mantenimiento va desde los 1,25 a los 20 mg diarios, ingeridos en una vez o en varias. Los aumentos de dosis deben hacerse de a 2,5 mg en intervalos de una semana, teniendo en cuenta el valor de la glucemia. Como orientación: una dosis de 5 mg de glibenclámid proporciona la misma respuesta sobre el control de la glucemia que 250 a 375 mg de clorpropamida, 250 a 375 mg de tolazamida, 500 a 750 mg de acetohexamida, 1000 a 1500 mg de tobutamida.

Cuando el paciente cambia de tratamiento, de recibir más de 40 UI de Insulina diarias a glibenclámid debe iniciarse con 5 mg de la última y una reducción del 50% de Insulina. Luego debe aumentarse la glibenclámid en dosis de 1,25 a 2,5 mg cada 2-10 días y la dosis de Insulina debe disminuirse gradualmente. Raramente puede ocurrir hipoglucemia en el periodo de transición en el que se está tomando ambos medicamentos. Durante el tiempo en que se disminuye la dosis de Insulina los pacientes deben autodosarse los niveles de glucemia y cetonuria tres veces por día. La persistencia de valores anormales de glucemia o cetonuria indican que el paciente padece Diabetes tipo 1 y requiere insulino terapia.

Dosis de mantenimiento recomendada: 2,5 a 10,0 mg diarios.

Dosis máxima: 20,0 mg diarios. No se recomiendan dosis mayores a los 20 mg por día.

Dosis de intervalo: La terapia de una vez por día es usualmente satisfactoria, considerando los esquemas de comida diarios y que la vida media de glibenclámid es de 10 hs. Algunos pacientes, especialmente aquellos que reciben más de 10 mg diarios, pueden tener una respuesta mejor si ingieren la glibenclámid dos veces por día.

En pacientes ancianos, debilitados o malnutridos y en aquellos con insuficiencia renal o hepática, la dosificación debe ser de estilo conservador para evitar la hipoglucemia.

Niños: La aparición de Diabetes tipo 2 es rara en estos casos por lo cual el uso de **GLIBENCLÁMIDA MERCK** constituye una excepción absoluta.

7384



CONTRAINDICACIONES:

GLIBENCLAMIDA MERCK está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe ser tratada con Insulina.

ADVERTENCIAS:

Debe advertirse especialmente acerca del elevado riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares. La administración de hipoglucemiantes orales se ha asociado a un elevado riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares en relación al tratamiento que sólo incluye dieta o que incluye dieta más insulina. Esta advertencia se basa en un estudio llevado a cabo por el University Group Diabetes Program (UGDP), un estudio clínico prospectivo a largo plazo con el objetivo de evaluar el efecto de drogas hipoglucemiantes sobre la prevención de complicaciones cardiovasculares en pacientes no insulino dependiente. Aunque este estudio se llevó a cabo con Tolbutamida solamente, es prudente extender esta advertencia a otras drogas de la misma clase, como la glibenclamida, considerando su similar mecanismo de acción y estructura química.

La Glibenclamida no previene el desarrollo de complicaciones que derivan de la Diabetes tipo 2. La terapia con **GLIBENCLAMIDA MERCK** puede combinarse con una dieta adecuada pero no debe ser sustituto de la misma.

PRECAUCIONES:

- Hipoglucemia: El riesgo de hipoglucemia aumenta cuando existe una dieta deficiente en calorías, cuando se realiza ejercicio intenso que no es compensado con la ingesta o con el uso conjunto de otros hipoglucemiantes o alcohol.
- La insuficiencia hepática o renal pueden aumentar los niveles de Glibenclamida y la insuficiencia hepática puede disminuir la capacidad gluconeogénica, estos efectos pueden producir hipoglucemia.
- Pacientes ancianos, debilitados o malnutridos, con insuficiencia adrenal o hipofisaria, con intoxicación por alcohol, son particularmente sensibles a los efectos de la hipoglucemia.
- La hipoglucemia puede resultar difícil de detectar en pacientes ancianos o en aquellos que están en tratamiento con agentes β bloqueantes.

Embarazo: Efectos teratogénicos: Información reciente revela que niveles anormales de glucosa en sangre están asociados a una alta incidencia de alteraciones congénitas. Es por esto que se aconseja emplear insulina durante este período. Estudios en ratas, en los que se utilizaron dosis muy superiores a las recomendadas para humanos, revelaron un acortamiento de los huesos largos del cuerpo (fémur y húmero) de sus crías. No existen estudios adecuados en mujeres embarazadas. Efectos no teratogénicos: Se han encontrado casos de recién nacidos con severa hipoglucemia nacidos de madres que recibieron sulfonilureas durante el período cercano al alumbramiento. Este hallazgo fue más frecuente en las pacientes que recibieron drogas de vida media prolongada. Se recomienda abandonar la terapia con **GLIBENCLAMIDA MERCK** dos semanas previas a la fecha probable de parto.

Lactancia: Aunque no se ha estudiado la Glibenclamida se sabe que otras sulfonilureas se excretan por la leche materna. Dada la potencial hipoglucemia que puede aparecer en el lactante debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o la ingesta de **GLIBENCLAMIDA MERCK**, teniendo en cuenta la importancia de la administración de la droga a la madre. Si al discontinuar **GLIBENCLAMIDA MERCK** la glucemia no logra controlarse adecuadamente solo con la dieta, debe considerarse el uso de Insulina.

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños.



Interacciones medicamentosas:

- Ciprofloxacina: Existe una posible interacción que se observa como una potenciación del efecto hipoglucémico. El mecanismo de esta interacción no es conocido.
- Miconazol: Existe interacción entre el Miconazol y drogas hipoglucemiantes que derivan en una severa hipoglucemia. El mecanismo de la mencionada interacción que ocurre cuando se administra Miconazol, ya sea por vía endovenosa, tópica o vaginal, no se conoce.
- AINES, sulfonamidas, cloramfenicol, probenecid, IMAO, Bloqueantes β , Fenilbutazona, Clofibrate, Derivados cumarínicos: poseen alta unión a proteínas plasmáticas, por lo que podrían desplazar a la Glibenclamida y producir un marcado efecto hipoglucemiante.
- Tiazidas, Fenotiazinas, agentes tiroideos, Estrógenos, anticonceptivos orales, ácido nicotínico, Fenitoína, Bloqueantes cálcicos, Isoniazida: Pueden elevar los niveles de glucemia contrarrestando el efecto de la glibenclamida.
- Barbitúricos: Puede prolongarse su acción cuando se utilizan concomitantemente con agentes hipoglucemiantes.
- Alcohol: Junto con la Glibenclamida puede aparecer una reacción tipo "intolerancia" al alcohol: náuseas, taquicardia, sofocación, vértigo.
- Antibióticos derivados de la fluoroquinolonas: se sabe que existe cierta interacción entre ambos, pero se desconoce el mecanismo. Cuando se administran juntas se potencia el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

Estudios en ratas con dosis superiores a 300 mg / kg / día (aproximadamente 145 veces mayor que la dosis recomendada para humanos) durante 18 meses no reveló efectos carcinogénicos. Test *in vitro*, como el Test de Ames, no demostraron potencial mutagénico.

REACCIONES ADVERSAS:

- Hipoglucemia: En ensayos clínicos controlados realizados con Glibenclamida no se han manifestado episodios de hipoglucemia que requirieran intervención médica y/o terapia farmacológica, todos los casos fueron manejados por los mismos pacientes. La frecuencia de síntomas de hipoglucemia en pacientes tratados con Glibenclamida fue mayor en pacientes con dosaje de Hemoglobina glicosilada de base < 7%, menor en aquellos cuya Hemoglobina glicosilada de base estaba entre 7 y 8 % y comparable con el placebo cuando la Hemoglobina glicosilada de base era > 8%. En el caso de pacientes cuya Hemoglobina glicosilada de base estaba entre 8 y 11 % y que fueron tratados con Glibenclamida como terapia inicial, la frecuencia de aparición de síntomas de hipoglucemia fue de 30-35%. Cuando fue utilizado como terapia de segunda línea, en pacientes que habían recibido una sulfonilurea solamente, aproximadamente el 6,8 % de los mismo experimentó síntomas de hipoglucemia. Las manifestaciones involucradas son: Cansancio, sudoración, temblores, hambre.
- Reacciones gastrointestinales: Son más frecuentes con las dosis más elevadas de Glibenclamida. Las manifestaciones involucradas son: Diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal.
- Reacciones hematológicas: Leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y aplásica.
- Reacciones metabólicas: Porfiria hepática: se ha descrito con el uso de otras sulfonilureas y reacciones tipo disulfiram: se han reportado muy raras veces con el uso de glibenclamida. En casos especiales se ha observado hiponatremia.
- Reacciones dermatológicas: En un 1.5% de los pacientes se han observado reacciones tipo alérgicas de la piel como prurito, eritema, urticaria, erupciones maculopapulares. Estas reacciones suelen desaparecer a lo largo de la terapia con Glibenclamida, de lo contrario debería suspenderse la medicación. Otras reacciones dermatológicas que pueden aparecer incluyen porfiria cutánea tarda y reacciones de fotosensibilidad, que se han hallado con otras sulfonilureas.
- Reacciones endócrinas: Se ha observado una disminución en el uptake de yodo por la glándula tiroidea.
- Otras reacciones: Modificaciones en la acomodación del ojo y visión borrosa, que se cree que están asociadas a las fluctuaciones de los niveles de glucemia. Además de las reacciones dermatológicas se han reportado angioedema, artralgia, mialgia y vasculitis.

7 3 8 4



SOBREDOSIFICACIÓN:

La sobredosis con cualquier sulfonilurea produce hipoglucemia. Síntomas medios de hipoglucemia sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos deben ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes en la dosificación del medicamento más modificaciones en los esquemas de la dieta. El paciente debe ser estrictamente vigilado hasta que el médico considere que está fuera de peligro. De manera infrecuente ocurre hipoglucemia severa con coma, en este caso el paciente debe ser hospitalizado de urgencia. Si se diagnostica o hay sospecha de coma hipoglucémico debe administrarse por vía i.v. una solución concentrada de glucosa al 50%. Esto puede ser seguido de una infusión endovenosa de glucosa más diluida hasta lograr un nivel de glucemia superior a 100 mg/ml. Los pacientes deben ser vigilados durante 24 – 48 hs posteriores ya que a pesar de parecer clínicamente recuperado puede aparecer nuevamente la hipoglucemia.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6686 / 2247.

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

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10, 15, 20, 30, 50, 60, 100 y 500 comprimidos, siendo el último de Uso Hospitalario exclusivamente.

Conservar a temperatura no superior a 30°C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Elaborado en: Merck S.A. - Carrera 65 N°10 - 95 Bogotá D.C. - Colombia

Distribuido por Merck Química Argentina S.A.I.C., Tronador 4890, Ciudad de Buenos Aires.

Representante de Merck KGaA, Darmstadt, Alemania.

Laboratorio y Depósito: Marconi 877, Carlos Spegazzini, Pcia. de Buenos Aires.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.