



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GLIBENCLAMIDA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para reducir la glucosa en sangre, excl. Insulinas. Sulfonilureas.

Código ATC: A10BB01.

3.1. Farmacodinamia

Como otras sulfonilureas, la glibenclamida cierra los canales de potasio dependientes de ATP (KATP) de las células β pancreáticas. La estabilización de la salida de potasio produce la despolarización de la membrana de las células β y la activación de los canales de calcio de tipo L. El flujo de calcio que entra en las células pancreáticas estimula la secreción de insulina.

Tanto en individuos sanos, como en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II), la glibenclamida disminuye la concentración sérica de glucosa al estimular la liberación de insulina de las células beta del páncreas. Este efecto se realiza en interacción con la glucosa (mejoría de la respuesta de las células beta al estímulo fisiológico de la glucosa).

La glibenclamida también posee efectos extrapancreáticos, tales como: reducción de la producción hepática de glucosa y aumento de la capacidad de unión y de respuesta de la insulina en los tejidos periféricos. Así mismo, glibenclamida posee una acción diurética leve y aumenta el aclaramiento hídrico.

3.2. Farmacocinética

La glibenclamida se absorbe rápidamente, tras la administración oral. La ingesta de alimento no influye en la absorción.

La biodisponibilidad es del 70% aproximadamente. Al cabo de 2 a 4 horas, se alcanza la concentración sérica máxima. La vida media sérica tras la administración oral es de 2 a 5 horas y tras la administración intravenosa, es aproximadamente de 2 horas. Aunque algunos estudios sugieren que, en pacientes diabéticos, la vida media puede ser más prolongada, entre 8 a 10 horas. La glibenclamida no se acumula en el organismo.

La unión a proteínas plasmáticas es superior al 98%.

La glibenclamida se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450. Las isoformas implicadas, son las 2C9, 2C19 y 3A4.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El metabolito principal es la 4-trans-hidroxiglibenclamida, le sigue la 3-cis-hidroxiglibenclamida, ambos contribuyen al efecto hipoglucemiante.

La excreción de los metabolitos tiene lugar por las vías urinaria y biliar, aproximadamente a partes iguales por cada vía, y se completa a las 45 a 72 horas. En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la excreción biliar, proporcional a la gravedad de la insuficiencia renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En los estudios de teratogenicidad en ratas y conejos tras la administración de dosis muy altas de glibenclamida (cien veces la dosis terapéutica diaria máxima) en la fase de organogénesis se observaron lesiones embriotóxicas (malformaciones oculares). Estas lesiones fueron interpretadas como consecuencia del descenso excesivo de los niveles de glucosa en sangre y pudieron también ser causadas por la hipoglucemia inducida por insulina. Se han descrito deformaciones de los huesos de las extremidades en las crías tras la administración de dosis muy elevadas de glibenclamida a ratas durante la gestación o la lactancia. Estos hallazgos se consideran efectos peri y/o postnatales.

Dosis excesivamente altas en conejos, produjeron la muerte fetal intrauterina y abortos. Existen resultados contradictorios con respecto a un aumento de la incidencia de muerte embriofetal intrauterina tras la administración de dosis extremadamente altas a ratas y ratones.

En niños de mujeres tratadas con glibenclamida durante el embarazo, se han observado malformaciones congénitas, cuya incidencia está incrementada en casos de diabetes no bien controlada, independientemente del tipo de medicación.

Glibenclamida no mostro potencial mutagénico ni oncogénico.

4. INDICACIONES

Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial: 2,5 mg - 5 mg al día.

Dosis de mantenimiento: Si es necesario se debe ir incrementando la dosis en 2,5 mg por vez de acuerdo con los requerimientos del paciente, hasta que la glicemia este bajo control.

5.2. Dosis máxima

15 mg/día. Adminístrese con las comidas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En estos pacientes el riesgo de hipoglucemia es mayor, no se recomienda su uso

Insuficiencia hepática

En estos pacientes el riesgo de hipoglucemia es mayor, no se recomienda su uso

Edad avanzada (≥ 65 años)

Se recomienda comenzar el tratamiento con la mitad de la dosis del adulto, es decir, de 1,25 a 2,5 mg al día. En estos pacientes el riesgo de hipoglucemia es mayor, por lo que la dosis inicial y de mantenimiento deben ser conservadoras para evitar reacciones hipoglucémicas.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes. Por lo tanto, no se recomienda su uso.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos deben ingerirse con un vaso de agua, en una única toma por la mañana, con el desayuno o la primera comida abundante del día.

No se aconseja administrar más de 10 mg por toma, por lo que en pacientes que precisen mayor dosis se recomienda dividir la dosis en dos tomas, una toma antes de la primera comida abundante y la dosis restante, antes de la cena.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Trombocitopenia leve o grave (púrpura)

Muy raras: Anemia hemolítica inmune, deficiencia de la Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, anemia aplásica, eritrocitopenia, leucopenia, pancitopenia, crisis de Porfiria.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Shock, vasculitis alérgica, urticaria.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipoglicemia.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Trastornos visuales transitorios.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Náuseas, vómitos, plenitud epigástrica, dolor abdominal, diarreas.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Elevación de los niveles de enzimas hepáticas, colestasis, ictericia, hepatitis, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, en forma de prurito o erupciones cutáneas, fotosensibilidad cutánea.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Hiponatremia.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los fármacos que inducen o inhiben las isoenzimas CYP-450 2C9, 2C19 y 3A4, que se administran de forma concomitante con glibenclamida pueden reducir o aumentar la eficacia de la glibenclamida.

Puede tener lugar una potenciación del efecto hipoglucemiante, produciendo una hipoglucemia cuando se administren otros fármacos como por ejemplo insulina y otros antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, anabolizantes esteroideos y hormonas masculinas, cloranfenicol, derivados de la cumarina, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, ifosfamida, trofosfamida, inhibidores de la MAO, miconazol, fluconazol, ketoconazol, ácido paraaminosalicílico, pentoxifilina (altas dosis parenterales), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecida,





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

quinolonas, salicilatos, sulfpirazona, sulfonamidas, simpaticolíticos tales como betabloqueadores y guanetidina, tetraciclinas, tritoqualina.

La administración concomitante con claritromicina aumenta las concentraciones plasmáticas de glibenclamida en aproximadamente un 35%. Se han notificado casos de hipoglucemia grave tras la administración conjunta de estos dos principios activos. El efecto hipoglucemiante puede debilitarse y, por consiguiente, generar un incremento del nivel de azúcar en sangre, con los fármacos siguientes: acetazolamida, barbitúricos, diazóxido, diuréticos tiazídicos, adrenalina (epinefrina) y otros agentes simpaticomiméticos, glucagón, corticosteroides, laxantes (tras uso prolongado), ácido nicotínico (a dosis elevadas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, hormonas tiroideas, rifampicina, danazol.

Los antagonistas H₂, los betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden dar lugar a una potenciación o a un debilitamiento del efecto hipoglucemiante.

Bajo la influencia de fármacos simpaticolíticos tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, pueden reducirse o estar ausentes los signos de contrarregulación adrenérgica.

La ingesta aguda o crónica de alcohol puede potenciar o debilitar la acción hipoglucemiante de glibenclamida de modo impredecible.

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

Ciclosporina: la concentración de ciclosporina puede aumentar cuando se administra concomitantemente con glibenclamida. Puede ser necesario ajustar la dosis de ciclosporina.

El uso concomitante de glibenclamida con bosentan produce un incremento en la incidencia de la elevación de las enzimas hepáticas, inhiben la bomba de liberación de sales biliares, provocando la acumulación intracelular de sales biliares citotóxicas, disminución de la exposición sistémica de glibenclamida y bosentan cuando se administran conjuntamente. Al atenuar el efecto reductor del nivel plasmático de glucosa de la glibenclamida puede producirse un aumento de los niveles plasmáticos de glucosa.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Para obtener los mejores resultados del tratamiento con Glibenclamida, tan importante como seguir una pauta regular en la toma del medicamento, es seguir una dieta adecuada, realizar ejercicio físico regular y suficiente y si es necesario reducir el peso. Este producto no puede ser usado en todas las formas de diabetes, ni es de valor en la acidosis diabética.

Al inicio del tratamiento, se deberá informar al paciente sobre los efectos y el riesgo de la utilización de Glibenclamida y sobre su interacción con medidas dietéticas y ejercicio físico.

Es necesario que durante el tratamiento con cualquier fármaco hipoglucemiante, el paciente y el médico tengan en cuenta el riesgo de una hipoglucemia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

El riesgo de hipoglucemia es mayor en las dietas bajas en calorías, después de un ejercicio prolongado o extenuante, después de la ingesta de alcohol o durante la administración de una asociación de fármacos hipoglucemiantes.

La hipoglucemia puede producirse después de la administración de sulfonilureas. Algunos casos pueden ser graves y prolongados. Puede ser necesaria la hospitalización, así como la administración de glucosa durante varios días.

La glibenclamida, debido a su duración de acción relativamente larga, puede causar hipoglucemia grave con más frecuencia que las sulfonilureas de acción corta.

Cuando el paciente deba tratarse por un médico distinto del habitual (debido por ejemplo a hospitalización, accidente, enfermedad mientras está de vacaciones) deberá informar a este sobre su condición diabética y sobre el tratamiento previo que estaba recibiendo.

En pacientes mayores de 65 años, el riesgo de hipoglucemia es mayor. Se recomienda evitar las sulfonilureas de acción prolongada como la glibenclamida debido al mayor riesgo de hipoglucemia.

En situaciones de stress como: traumatismos, operaciones, infecciones febriles, puede alterarse la regulación de la glucemia y ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener un buen control metabólico.

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectadas como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o a consecuencia de la reducción de la capacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones donde estas capacidades sean de especial importancia como conducir un automóvil o manejo de maquinaria.

Precauciones

En pacientes con riesgo de hipoglucemia:

Hiponutridos o malnutridos.

Patologías endocrinas graves o mal compensadas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenocorticotropa)

Finalización de un tratamiento con corticosteroides prolongado y/o a dosis elevadas

Vasculopatía grave (enfermedad coronaria grave, patología carotídea grave, enfermedad vascular difusa).

8.2. Embarazo

No se recomiendan los agentes hipoglucemiantes orales en el embarazo. La insulina es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la diabetes durante el embarazo. La paciente deberá cambiar al tratamiento con insulina. Las pacientes que planifiquen un embarazo deberán informar a su médico. Es recomendable que dichas pacientes cambien también a un tratamiento con insulina. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Como ocurre con otras sulfonilureas, se cree que la glibenclamida se excreta en la leche materna. Para prevenir su posible ingestión con la leche materna, Glibenclamida





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

no deberá administrarse a las pacientes en periodo de lactancia. Si es necesario, deberán cambiar a un tratamiento con insulina o suspender la lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a glibenclamida o a alguno de los excipientes
- Hipersensibilidad a otras sulfonilureas u otras sulfonamidas.
- Diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo I)
- Cetoacidosis diabética
- Coma diabético
- Pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de aproximadamente 30 ml/min)
- Pacientes con insuficiencia hepática grave
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia
- Porfiria.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Tanto la intoxicación aguda como el tratamiento a largo plazo con dosis demasiado altas de glibenclamida pueden dar lugar a una hipoglucemia grave, prolongada, con amenaza para la vida.

10.2. Tratamiento

Tan pronto como se descubra que se ha ingerido una sobredosis, debe notificarse urgentemente al médico y acudir a un centro hospitalario.

En los pacientes que hayan ingerido cantidades del producto que supongan un riesgo para la vida, si está consciente y no ha pasado más de una hora desde la ingestión, se puede considerar administrar carbón activado y/o realizar un lavado de estómago.

Es necesario controlar estrictamente al paciente hasta que se encuentre fuera de peligro. Deberá tenerse en cuenta que la hipoglucemia y sus signos clínicos, pueden volver después de una recuperación inicial.

En ocasiones, puede ser necesario el ingreso hospitalario, incluso como medida preventiva. En particular las sobredosis significativas y reacciones graves, con signos tales como pérdida de conciencia u otros trastornos neurológicos de gravedad, deben considerarse emergencias y requieren tratamiento inmediato e ingreso hospitalario.

Si el paciente esté inconsciente, se le debe administrar una solución concentrada de glucosa (en adultos comenzando con 40 ml de una solución glucosada al 20%).

Alternativamente debe considerarse, en adultos, la administración de glucagón (en dosis de 0,5 a 1 mg IV, SC o IM).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Una vez se haya normalizado el déficit de glucosa en sangre, es necesario, por regla general, administrar una solución intravenosa de glucosa, a una concentración más baja (10 %), para asegurar que la hipoglucemia no se presente de nuevo.

El nivel de glucosa en sangre debe ser cuidadosamente monitorizado durante 24 horas, como mínimo. En casos graves, de duración prolongada, puede persistir durante varios días una hipoglucemia o el peligro de una recidiva hipoglucémica.

La diálisis no es de utilidad, debido a la fuerte unión de glibenclamida a las proteínas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y uso de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022.

