

LABORATORIO CHILE S. A.

AVENIDA MARATON 1315 - TELEFONO 2258041 - CASILLA 87-D - SANTIAGO - CHILE

DIRECCION TELEGRAFICA: "LABORCHILE"

TELEX 340324 LABCHI CK

Res. 6246-23-06-88

GLIBENCLAMIDA

Monografía Clínica y Farmacológica

PRODUCTO: GLIBENCLAMIDA comprimidos 2,5 mg y 5,0 mg

SINONIMO: GLIBURIDE

~~Propiedades: Polvo cristalino blanco o crema, insípido.~~

~~Temperatura Fusión: 172° - 174° C~~

~~Prácticamente insoluble en agua; poco soluble en alcohol.
Se altera por la luz.~~

CATEGORIA TERAPEUTICA: Hipoglicemiante oral.

DESCRIPCION: Glibenclamida es un agente hipoglicemiante derivado de las sulfonilureas.

FARMACOLOGIA: En forma similar a otros fármacos antidiabéticos, glibenclamida disminuye la glicemia en pacientes diabéticos y no diabéticos. Glibenclamida es una de las drogas más potentes derivada de las sulfonilureas, aunque una relación exacta de dosis-efecto no existe. Una dosis diaria de Glibenclamida de 5 mg., controla la glicemia aproximadamente en el mismo grado que la dosis diaria de Acetohexamida (500-750 mg), Clorpropamida o Tolazamida (250-375 mg), Glípzida (5-10 mg) o Tolbutamida (1-1,5 g).

Mecanismo de acción: No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de las sulfonilureas; se postula que disminuye la concentración de glucosa en la sangre, principalmente por estimulación de la secreción de insulina endógena de las células beta del páncreas. Otro mecanismo de la acción hipoglicemiante asociado con una terapia de corto término parece ser una reducción de la producción de la glucosa hepática basal y aumento de la acción de insulina periférica en el posreceptor (probablemente intracelular)

Otros Efectos: Glibenclamida produce una diuresis leve por aumento de clearance de agua. El efecto diurético ha sido demostrado en individuos sanos, pacientes diabéticos y pacientes con diabetes insípida neurohipofisiaria. La droga aparentemente no tiene efecto diurético en pacientes con diabetes insípida nefrótica.

Glibenclamida inhibe "in vitro" la agregación plaquetaria inducida por epinefrina o colágeno y normaliza "in vitro" la agregación plaquetaria inducida por adenosina difosfato (ADP) en individuos diabéticos tipo II.

FARMACOCINETICA: Glibenclamida en forma de tabletas, tiene muy buena absorción. Los alimentos aparentemente no modifican la velocidad de absorción de Glibenclamida. Una dosis por vía oral de 5 mg. aparece en el plasma entre 15 a 60 minutos con una concentración promedio máxima de 140-350 mg/ml, que se alcanzan entre 2-4 horas. Se observan variaciones interindividuales en las concentraciones sanguíneas de Glibenclamida en pacientes diabéticos.

Distribución: Por vía oral o I.V. en el animal de experimentación alcanza concentraciones más altas en el hígado, riñones e intestino grueso y delgado. Bajas concentraciones en estómago, páncreas, bazo, grasa, corazón, pulmones y gónadas. En humanos, Glibenclamida aparece en forma significativa en la bilis. Probablemente, cruza la placenta. Se ha observado una prolongada hipoglicemia en neonatos de madres que han recibido la droga en el momento del parto. No se sabe si el fármaco se distribuye a la leche.

En individuos sanos, el volumen de distribución de Glibenclamida durante la fase de eliminación, es de 0,155 L/Kg. A concentraciones de 0,05-10 ug/ml "in vitro" Glibenclamida se une en más del 99% a las proteínas séricas y el metabolito de mayor concentración es el 4 - trans - hidroxiglibenclamida, el que se une alrededor de 97% a las proteínas plasmáticas. Glibenclamida tiene afinidad por las proteínas superior a Clorpropamida y Tolbutamida.

Eliminación: Glibenclamida sigue una cinética de eliminación bifásica con una vida media de 1,4-1,8 horas. Las concentraciones de Glibenclamida pueden aumentar en los pacientes con insuficiencia renal o hepática. Glibenclamida se metaboliza completamente en el hígado en la cadena ceclohexil principalmente a 4 - trans - hidroxiglibenclamida; el metabolito 4 - trans - hidroxí tiene un 0,25% de la actividad hipoglicemiante de la Glibenclamida.

Glibenclamida y sus metabolitos se excretan por vía renal y biliar. La mayor parte aparece en la orina entre 6 a 24 horas después de la administración oral de la droga.

INDICACIONES CLINICAS: Glibenclamida se usa para el manejo de los pacientes con diabetes mellitus no insulino dependientes (tipo II), que no pueden ser controlados solo por la dieta. El tipo II de diabetes mellitus se clasifica en tipos obesos y no obesos; alrededor de 60 a 90% de los pacientes diabéticos son obesos.

CONTRAINDICACIONES: Glibenclamida no es efectiva como terapia única en pacientes con diabetes mellitus complicada con acidosis, ketosis o coma. El manejo de estas complicaciones requiere insulina. **Pacientes con insuficiencia renal y hepática severa.**

No debe administrarse a pacientes diabéticos con antecedentes de hipersensibilidad a los sulfonilureas. **No administrar en conjunto con miconazol porque se potencia el efecto hipoglicémico.**

PRECAUCIONES - ADVERTENCIAS: • Los pacientes geriátricos pueden ser susceptibles a una hipoglicemia severa por Glibenclamida. Los pacientes que reciben Glibenclamida deben ser monitoreados en forma rutinaria para determinar la dosis efectiva mínima que produzca respuesta clínica satisfactoria.

Los pacientes deben ser informados de los riesgos potenciales y ventajas de la terapia de Glibenclamida y formas alternativas de tratamiento. Debe controlarse la terapia rigurosamente en pacientes geriátricos, con insuficiencia renal y/o hepática.

Precauciones Pediátricas: La seguridad y eficacia de Glibenclamida no ha sido establecida en niños. No se recomienda prescribir la droga en niños.

Embarazo, Fertilidad y Lactancia: No se recomienda el uso de Glibenclamida durante el embarazo, salvo que la situación lo exigiera, como en el caso que la terapia con insulina fuera deficiente. Para minimizar el riesgo de hipoglicemia

• Las drogas hipoglicemiantes orales están indicadas en el tratamiento de la diabetes que comienza en la edad adulta. **No** quetogénica. Solo cuando la condición no puede ser controlada adecuadamente por dieta y reducción del exceso de peso solamente. A causa del aumento del riesgo vascular que parece asociado a las drogas hipoglicemiantes orales, estas drogas podrían ser usadas solo después de plena consideración de esta especial advertencia.

neonatal se recomienda que el fármaco sea discontinuado por lo menos 2 semanas antes del parto.

EFFECTOS ADVERSOS: Efectos G.I.: Náuseas y pirosis son las reacciones adversas más comunes que ocurren en alrededor del 1 a 2% de los pacientes.

Efectos Hepáticos.- En forma muy rara se puede producir en algunos pacientes ictericia colestática.

Efectos Dermatológicos.- Reacciones alérgicas incluyendo prurito, eritema, urticaria y erupciones morbiliformes o maculopapulares pueden ocurrir alrededor de 1,5% de los pacientes.

Otros Efectos Adversos: Aunque no se ha establecido una relación causal, se ha reportado parestesias, dolor y nocturia en pacientes que reciben Glibenclamida.

INTERACCIONES: Glibenclamida puede ser desplazada de la unión a proteínas por anticoagulantes, hidantoínas, salicilatos y otros agentes antiinflamatorios no esteroideos y sulfonamidas.

- Fenilbutazona puede potenciar el efecto hipoglucémico de Glibenclamida. No se conoce el mecanismo.
- Los diuréticos tiazídicos pueden exacerbar la diabetes mellitus, resultando un aumento de los requerimientos de Sulfonilureas.
- Se debe evitar en lo posible el uso concomitante de Bloqueadores Beta adrenérgicos y Glibenclamida, salvo que el bloqueador beta fuera selectivo.

SOBREDOSIS - TRATAMIENTO: El sobredosaje agudo se manifiesta como hipoglicemia, la cual puede ser severa. Esto puede inducir a una pérdida de la conciencia y convulsiones, situación que puede resultar en secuelas neurológicas. En algunos pacientes la hipoglicemia puede persistir a pesar de la administración I.V. de Dextrosa.

Tratamiento: Administración de Glucosa y terapia de soporte. El paciente debe ser monitorizado hasta que se produzca una recuperación completa. Si se produce coma hipoglucémico, se administrará solución al 50% de Dextrosa (50 ml) por vía I.V. seguida de una infusión continua de Dextrosa al 10% a una velocidad suficiente para mantener la glicemia normalizada.

VIA DE ADMINISTRACION Y POSOLOGIA: Vía Oral.- La droga se administra en una dosis simple diaria por la mañana con el desayuno o con la primera comida principal.

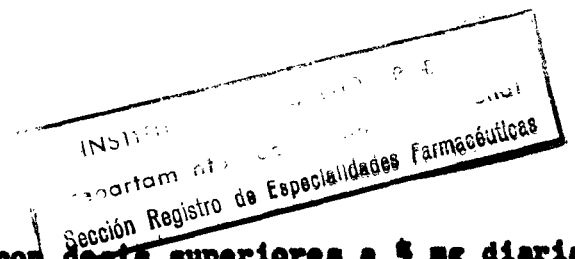
Algunos pacientes pueden requerir 10 mg repartidos en 2 dosis al día. La posología debe estar basada en la determinación de glucosa en la orina y sangre y debe ser cuidadosamente individualizada para obtener una respuesta óptima. La terapia con Glibenclamida deber ser discontinuada por lo menos 1 vez al año, y efectuar una determinación de la glicemia, para asegurarse que la droga continúa siendo efectiva.

PRESENTACION: Comprimidos de 2,5 mg y de 5,0 mg (blister pack)

BIBLIOGRAFIA:

- Drug Information 1987 (AHFS)
- Litter M. Farm. Exp. Clin. 1986
- Diccionario Vidal 1986
- Martindale 28 The Estra Pharmacopoeia 1982.-

RSD/
Dic.22/1987



*** No es prudente iniciar la terapia con dosis superiores a 5 mg diarias especialmente en pacientes mayores de 60 años.**
La dosis máxima diaria es de 15 mg debe tenerse presente que si el paciente baja de peso hay que disminuir la dosis.