

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Minodiab 5 mg comprimidos.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de glipizida.

Excipientes con efecto conocido: 153 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos blancos, redondos, convexos y ranurados en ambas caras. El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Minodiab está indicado en el tratamiento en adultos de la diabetes mellitus tipo 2 cuando la dieta y el ejercicio físico no son adecuados para mejorar el control glucémico.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Posología

La posología debe adaptarse de forma individual a cada paciente, en base a la tolerabilidad y los resultados de las determinaciones de la glucemia.

En pacientes en los cuales la dieta es suficiente para un adecuado control de la glucemia, la administración de glipizida durante cortos períodos de tratamiento puede ser suficiente para controlar la pérdida transitoria de control de la glucemia.

La glipizida, como el resto de sulfonilureas, puede ser empleada bien en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina tras el fracaso de la dieta y ejercicio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El control dietético y el ejercicio deben mantenerse cuando se instaura un tratamiento con un antidiabético oral incluido la glipizida.

En general, Minodiab debe ser administrado en los 30 minutos previos a la ingesta de comida para garantizar el máximo control de la hiperglucemia postprandial.

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día, administrada antes del desayuno o de la comida.

El ajuste de dosis se realizará de forma gradual teniendo en cuenta el control glucémico, aumentando la dosis en un rango de 2,5 a 5 mg de glipizida a intervalos de al menos varios días (generalmente 3-7 días).

Dosis de mantenimiento:

Algunos pacientes pueden estar adecuadamente controlados con una única dosis diaria. La dosis máxima recomendada en una única toma es 15 mg al día. Si esta dosis no es suficiente, puede resultar efectivo dividir la dosis en dos tomas.

Dosis superiores a 15 mg deberían ser divididas en al menos 2 tomas antes de las comidas. Dosis diarias totales superiores a 30 mg de glipizida (dividida en dos tomas) han sido administradas de forma segura a largo plazo. Los pacientes habitualmente pueden ser controlados con dosis totales diarias comprendidas entre 2,5 y 30 mg. La dosis máxima recomendada es de 40 mg/día.

Información adicional para poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y de alto riesgo:

Habitualmente, el ajuste de dosis se realizará aumentando la dosis en un rango de 2,5 o 5 mg en función de la respuesta a la glucosa. Deben pasar varios días antes de proceder a un nuevo escalado de dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

La insuficiencia hepática o renal podría afectar al tiempo de permanencia del fármaco en el organismo y también disminuir su capacidad gluconeogénica (ver sección 4.4). Por tanto, se recomienda ajustar las dosis iniciales y de mantenimiento, pudiendo iniciar el tratamiento con 2,5 mg al día.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de glipizida en niños.

- ***Cambio de insulino terapia a glipizida:***

Como con otras sulfonilureas, el cambio de la insulino terapia por glipizida puede efectuarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 controlados con insulino terapia. Cuando se considere tal cambio, se deben considerar las siguientes pautas:

- Si los requerimientos de insulina son ≤ 20 unidades/día, la insulina puede ser interrumpida y la glipizida iniciada a la dosis habitual recomendada. Deben pasar varios días antes de proceder a un nuevo escalado de dosis.

- En los pacientes con requerimientos de insulina > 20 unidades/día, la insulina debe ser reducida alrededor del 50% y la glipizida iniciada con la dosis habitual recomendada. Reducciones posteriores de la insulina dependerán de la respuesta de cada paciente. Durante el período de reducción de la insulina, debería indicarse al paciente la automonitorización de los niveles de glucemia e instar al mismo a contactar con el médico en caso de anormalidad en las determinaciones. En algunos casos, especialmente cuando el paciente ha estado recibiendo más de 40 unidades de insulina al día, puede ser aconsejable la hospitalización durante el período de transición.

- ***Cambio de otro hipoglucemiante oral a glipizida:***

Como con otras sulfonilureas, no se precisa de un período de transición para cambiar el tratamiento de cualquier hipoglucemiante oral a glipizida. El hipoglucemiante oral puede ser pues interrumpido abruptamente. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos orales de vida media prolongada (por ejemplo clorpropamida), es aconsejable estrechar la monitorización durante las primeras 1-2 semanas del período de transición a fin de minimizar el riesgo de reacciones hipoglucémicas debidas al potencial efecto aditivo.

- ***Uso combinado con tratamiento insulínico:***

El tratamiento combinado de uno o más antidiabéticos orales con insulina parece mejorar el control glucémico requiriendo dosis menores de insulina que cuando se emplea insulina solo. El uso de glipizida en combinación con insulina puede ser útil en algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 aunque el uso combinado puede incrementar el riesgo de hipoglucemia.

- **Uso combinado con otros agentes hipoglucemiantes:**

Cuando al tratamiento con glipizida se añada otro agente hipoglucemiante, éste último debería ser iniciado a la dosis más baja recomendada monitorizando adecuadamente al paciente por la posible aparición de hipoglucemia (para más información consultar la ficha técnica del agente hipoglucemiante que se administre junto con glipizida).

Cuando se añada glipizida al tratamiento con otros agentes hipoglucemiantes, se aconseja iniciar el tratamiento con 5 mg de glipizida. Aquellos pacientes que sean más sensibles al efecto de medicamentos hipoglucemiantes pueden comenzar el tratamiento a dosis más bajas. El aumento gradual de la dosis se realizará según criterio clínico.

Forma de administración

Vía oral.

Ingerir los comprimidos con una cantidad suficiente de agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Diabetes mellitus tipo 1.
- Cetoacidosis diabética.
- Coma diabético.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como todas las sulfonilureas, la glipizida puede dar lugar a cuadros hipoglucémicos graves que podrían derivar en estados de coma que precisen hospitalización. En estos casos se habrá de administrar la terapia apropiada con glucosa y se monitorizará al paciente de 24 a 48 horas.

Los cuadros de hipoglucemia son más frecuentes cuando la ingesta calórica es deficiente, tras ejercicio físico prolongado, con la ingesta de alcohol o con el uso combinado de varios antidiabéticos.

La insuficiencia hepática o renal podría afectar al tiempo de permanencia del fármaco en el organismo y también disminuir su capacidad gluconeogénica; ambas aumentan el riesgo de reacciones hipoglucémicas graves. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos, y pacientes con insuficiencia adrenal o hipofisaria son particularmente sensibles a la acción hipoglucémica de los fármacos hipoglucemiantes.

Los síntomas de hipoglucemia pueden ser difíciles de reconocer en ancianos y en pacientes en tratamiento con bloqueantes beta-adrenérgicos.

Se recomienda extremar las precauciones en aquellos pacientes en los que se considere necesario el uso combinado de antifúngicos y glipizida (ver sección 4.5).

En caso de situaciones de estrés tales como traumas, intervenciones quirúrgicas, enfermedades infecciosas y febriles, puede precisarse la instauración temporal de terapia insulínica para mantener un adecuado control metabólico.

La efectividad de los fármacos hipoglucemiantes, incluyendo la glipizida, en la consecución de un descenso de la glucosa plasmática hasta los niveles deseables se ve disminuida en muchos pacientes tras un período de tiempo en tratamiento. Ello puede ser debido a la progresión de la enfermedad o a una

disminución en la respuesta al fármaco. Este fenómeno se conoce como fracaso secundario, para diferenciarlo del fracaso primario que se produce cuando el fármaco no es efectivo cuando se administra glipizida por primera vez. Se habrán de valorar el adecuado ajuste de dosis y la adherencia a la dieta y ejercicio, antes de incluir a un paciente dentro del denominado fracaso secundario.

Para determinar la respuesta al tratamiento se monitorizarán los niveles de glucosa periódicamente. Se deben medir también, los niveles de hemoglobina glicosilada y actuar de acuerdo a los objetivos de control establecidos por las recomendaciones vigentes.

Se explicará a los pacientes y a sus familias, el riesgo de padecer hipoglucemia, las causas que pueden llevar a ella, sus síntomas y tratamiento, así como el fracaso primario y secundario del tratamiento.

Debido a que glipizida pertenece al grupo de las sulfonilureas, se deberá administrar con precaución en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El tratamiento de estos pacientes con sulfonilureas, puede provocar anemia hemolítica. Se habrá de considerar en estos pacientes un tratamiento alternativo con fármacos diferentes a las sulfonilureas.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Productos que aumentan el efecto hipoglucemiante:

- Alcohol: el alcohol puede potenciar una reacción hipoglucémica que puede derivar en coma hipoglucémico.

- Antifúngicos:

- Miconazol: potencia el efecto hipoglucemiante de la glipizida pudiendo llegar al estado de coma. Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia en caso de tratamiento con ambos fármacos.

- Fluconazol: se han notificado casos de hipoglucemia tras la administración en terapia combinada de glipizida y fluconazol, debido posiblemente al aumento de la semivida de la glipizida. Se recomienda monitorizar estrechamente la glucemia en caso de tratamiento con ambos fármacos.

- Voriconazol: aunque no ha sido estudiado, el voriconazol pudiera incrementar las concentraciones plasmáticas de las sulfonilureas y por ello producir hipoglucemia. Se recomienda realizar una estrecha monitorización cuando se administren voriconazol y glipizida en terapia combinada.

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): (p.ej fenilbutazona) incrementan la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas, desplazando a las sulfonilureas de su unión a proteínas plasmáticas y/o disminuyendo la eliminación de las sulfonilureas.

- Salicilatos: (p.ej ácido acetilsalicílico) la administración de altas dosis de ácido acetilsalicílico incrementa la acción hipoglucemiante de la glipizida debido a la acción hipoglucemiante que también presenta el ácido acetyl salicílico a altas dosis.

- Agentes beta bloqueantes: enmascaran los síntomas de hipoglucemia como por ejemplo las palpitaciones y la taquicardia. La mayoría de los beta bloqueantes no cardioselectivos aumentan la incidencia y gravedad de la hipoglucemia.

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina: el uso de IECAs puede derivar en un incremento de la acción hipoglucemiante de los fármacos en pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas, incluida la glipizida. Por ello, puede ser necesaria una disminución de la dosis de glipizida.

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

- Antiácidos: Se han comunicado incrementos de la tasa de absorción de glipizida (aunque no la cantidad total absorbida) con la administración de hidróxido de magnesio y bicarbonato sódico. No se ha observado este efecto con hidróxido de aluminio.

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

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

- Fármacos que pueden disminuir el efecto hipoglucemiante y producir hiperglucemia:

Fenotiacinas: p.e. la clorpromacina a dosis elevadas (dosis superior a 100 mg/día) aumenta los niveles de glucosa en sangre (disminuyen la liberación de insulina).

Corticoesteroides: en terapia combinada con glipizida disminuyen la acción hipoglucemiante del fármaco debido a su efecto diabetógeno.

Simpaticomiméticos: (p.ej ritodrina, salbutamol, terbutalina) cuando se administran en terapia combinada con glipizida aumentan los niveles de glucosa en sangre debido a la estimulación de los receptores beta-2-adrenérgicos.

Diuréticos tiazídicos y otros diuréticos, tratamientos para el control de la función tiroidea, anticonceptivos orales, estrógenos y progestágenos, fenitoína, ácido nicotínico, isoniacida y bloqueantes de los canales del calcio pueden producir hiperglucemia y derivar en una pérdida de control de la enfermedad.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Se administrará glipizida durante el embarazo únicamente cuando el potencial beneficio justifique el riesgo para el feto.

Existen datos que sugieren que niveles de glucosa en sangre anormalmente elevados durante el embarazo, están asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas, por lo que los especialistas recomiendan que se administre insulina durante el embarazo para mantener los niveles de glucosa en sangre próximos a los niveles normales.

Se han notificado casos de hipoglucemia severa y prolongada (de 4 a 10 días de duración) en recién nacidos cuyas madres estaban en tratamiento con sulfonilureas en el momento del parto. Si se administra glipizida durante el embarazo, se habrá de suspender el tratamiento al menos un mes antes del parto y se habrán de administrar otros tratamientos para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más próximos a los niveles normales.

Lactancia:

Aunque algunas sulfonilureas se excretan en leche materna, se desconoce si la glipizida se excreta en leche materna. Debido al potencial desarrollo de hipoglucemia que podría producir en el lactante, se valorará suspender la lactancia materna o interrumpir la administración del fármaco durante este período, en base a la importancia del tratamiento con el fármaco para la madre. Si se interrumpe el tratamiento, y la dieta por sí sola no es suficiente para controlar los niveles de glucosa en sangre, se habrá de considerar el tratamiento con insulina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada 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 (por ej. conducir un automóvil o manejo de maquinaria).

Los pacientes han de estar atentos a los síntomas de hipoglucemia e hiperglucemia y tener precaución cuando conduzcan o utilicen maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia, siguiendo la convención para su clasificación por órganos y sistemas.

Sistema de clasificación por órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede ser estimado con los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						Agranulocitosis Leucopenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Pancitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia				Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos						Confusión #
Trastornos del sistema nervioso			Mareo # Somnolencia # Temblor #			Cefalea #

Sistema de clasificación por órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede ser estimado con los datos disponibles)
Trastornos oculares			Visión borrosa #			Diplopía # Alteraciones visuales # Disminución de la agudeza visual #
Trastornos gastrointestinales		Náuseas § Diarrea § Dolor en la parte superior del abdomen § Dolor abdominal	Vómitos			Estreñimiento §
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática †			Función hepática alterada Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eczema ‡			Dermatitis alérgica ‡ Eritema ‡ Rash morbiliforme ‡ Rash maculopapular ‡ Urticaria ‡ Prurito ‡ Reacción de fotosensibilidad
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Porfiria no aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						Malestar general #
Exploraciones complementarias						Aumento de AST § Aumento de la LDH en sangre § Aumento de la

Sistema de clasificación por órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede ser estimado con los datos disponibles)
						fosfatasa alcalina en sangre § Aumento de la urea en sangre § Aumento de la creatinina en sangre §

Habitualmente transitorios y no requiere discontinuación del tratamiento; no obstante, puede ser un síntoma de hipoglucemia.

§ Parece estar relacionado con la dosis y generalmente desaparece cuando las dosis se reparten o reducen.

† Se debe discontinuar el tratamiento si apareciera ictericia colestásica.

‡ Suele desaparecer cuando se continúa con el tratamiento. No obstante, si es persistente, se debe discontinuar el medicamento.

§ La relación entre de estas alteraciones y glipizida es poco clara y raramente se han asociado con síntomas clínicos.

Con otras sulfonilureas, se han notificado casos de anemia aplásica y reacciones de tipo disulfiram.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

La sobredosis puede dar lugar a cuadros hipoglucémicos. Síntomas leves de hipoglucemia sin pérdida de conocimiento o hallazgos neurológicos anormales, se han de tratar con glucosa y ajuste de dosis del fármaco y/o con pautas dietéticas. Se realizará una estrecha monitorización hasta que el médico determine que el paciente se encuentra fuera de peligro. El desarrollo de hipoglucemias severas (coma, crisis comiciales u otros síntomas de deterioro neurológicos) es poco frecuente, a pesar de constituir emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata.

Ante el diagnóstico o sospecha de un caso de coma hipoglucémico, se habrá de administrar una inyección intravenosa rápida de solución glucosada al 50%, seguido de perfusión intravenosa de una solución de glucosa más diluida (10%) a una velocidad que permita mantener los niveles de glucosa en sangre a un nivel mayor a 100 mg/dl (5.55 mmol/L). Los pacientes serán estrechamente monitorizados durante al menos 24-48 horas y dependiendo del estado que presente pasado este tiempo, el médico decidirá si continuar con la monitorización. El aclaramiento plasmático de glipizida puede verse prolongado en pacientes con enfermedad hepática. Debida a la amplia unión de glipizida con las proteínas plasmáticas, la diálisis es de poca utilidad.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sulfonamidas, derivados de urea.

Código ATC: A10BB07

Mecanismo de acción

Glipizida es un hipoglucemiante oral del grupo de las sulfonilureas. El principal mecanismo de acción de la glipizida es la estimulación de la secreción de insulina producida por las células beta de los islotes pancreáticos. El fármaco estimula la secreción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos. Los niveles de insulina en el ayuno no están elevados incluso durante tratamientos de larga duración con glipizida, pero la respuesta insulínica postprandial continua aumentada después de seis meses de tratamiento. La respuesta insulínica a la ingesta de alimentos ocurre 30 minutos después de la administración de una dosis de glipizida en pacientes diabéticos, pero los niveles de insulina elevados no perduran más allá de la estimulación por ingesta. Existe evidencia también, de que los efectos extrapancreáticos como la potenciación de la acción insulínica, están relacionados con la actividad de la glipizida.

El control sobre la glucosa en sangre perdura hasta 24 horas después de una única dosis de glipizida, a pesar de que los niveles plasmáticos hayan disminuido hasta convertirse en una pequeña fracción en ese tiempo (ver sección 5.2).

Algunos pacientes no responden al tratamiento inicialmente o disminuye la capacidad de respuesta a las sulfonilureas, incluida la glipizida. Alternativamente, la glipizida puede ser efectiva en pacientes que no han respondido o ha cesado la respuesta a otras sulfonilureas.

Un estudio demostró que el tratamiento con glipizida en pacientes tratados de diabetes tipo II, es efectivo en el control de los niveles de glucosa en sangre sin los perjudiciales efectos sobre los niveles de lipoproteínas séricas. Estos cambios estaban correlacionados con la reducción alcanzada en los niveles de glucosa en ayuno.

Se utilizó el grosor de la membrana basal del endotelio vascular como índice de vasculopatía diabética en un estudio controlado con placebo de tres años de duración en pacientes con diabetes química a los que se les administraba dosis bajas de glipizida. El grupo tratado con glipizida presentaba una reducción significativa del grosor de la membrana del endotelio vascular mientras que el grupo control mostró un aumento significativo de la misma. En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, glipizida no presentó actividad antidiurética, sino que se incrementó levemente el aclaramiento renal de agua libre.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de glipizida en el tracto gastrointestinal es uniforme, rápida y completa. El metabolismo de primer paso es mínimo y la cantidad total biodisponible es del 80%-100%. Se alcanzan concentraciones máximas al cabo de 1 a 3 horas, tras una dosis única por vía oral. En voluntarios sanos, la absorción total y la cantidad biodisponible de una dosis oral no se ve afectada por la ingesta de alimentos, pero se retrasa la absorción durante 40 minutos aproximadamente. Por ello la glipizida en pacientes diabéticos, es más efectiva cuando se administra 30 minutos antes de la ingesta de alimentos.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente del 98-99%, una hora después de la administración por vía oral o por vía intravenosa. El volumen de distribución aparente tras la administración intravenosa es de 11 litros indicando la localización en el compartimento extracelular. La glipizida no se acumula en plasma tras dosis repetidas por vía oral.

En ratones, ni la glipizida ni sus metabolitos fueron detectados radiológicamente en el cerebro o en la médula espinal de machos, hembras o hembras gestantes. Sin embargo en un estudio se detectaron pequeñas cantidades de radioactividad en fetos de ratas a las que se había administrado glipizida.

Biotransformación

El metabolismo de la glipizida es intenso y se lleva a cabo fundamentalmente en el hígado. Los metabolitos primarios son productos hidroxilados inactivos y productos conjugados de naturaleza polar.

Excreción

La semivida de eliminación del fármaco tras la administración por vía oral o por vía intravenosa oscila entre 2-4 horas en sujetos sanos.

Los metabolitos primarios son excretados principalmente en orina. La cantidad inalterada de glipizida en orina es inferior al 10%.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad aguda mostraron que no existía una susceptibilidad específica al fármaco. La toxicidad aguda por vía oral fue extremadamente baja en todas las especies estudiadas (DL_{50} mayor de 4g/kg). Estudios de toxicidad crónica en ratas y perros a dosis de hasta 8 mg/kg, no mostraron evidencia alguna de efectos tóxicos.

Carcinogénesis

Un estudio de 20 meses en ratas y un estudio de 18 meses en ratones a dosis hasta 75 veces superiores a la dosis máxima en humanos, revelaron que no existía carcinogenicidad alguna relacionada con el fármaco.

Mutagénesis

Los estudios de mutagenicidad *in vivo* y en bacterias fueron negativos.

Los estudios de fertilidad en ratas de ambos sexos con dosis 75 veces superiores a las dosis en humanos, no mostraron efecto alguno sobre la fertilidad. Se demostró que glipizida podía ser embriotóxico de manera leve en estudios de reproducción realizados en ratas. Sin embargo, no se encontraron estos efectos ni en conejos, ni en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monihidrato
Celulosa microcristalina
Almidón de maíz
Ácido esteárico.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster: envase de PVC/PVC-aluminio.

Envase de 100 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avda de Europa 20 B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

51.293

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

4 junio 1973 / 30 junio 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>