

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Minodiab®**  
Glipizida  
Tableta  
**5 mg, 10 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

MINODIAB®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Glipizida

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Glipizida</i>	<i>5 mg</i>	<i>10 mg</i>
Excipiente c.s.p.	1 tableta	1 tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MINODIAB® (Glipizida) está indicado como adjunto a la dieta y al ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

### 5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

#### Propiedades Farmacodinámicas

La glipizida es una clase de sulfonilurea que oralmente disminuye la glucosa sanguínea.

Su modo de acción primario, es la estimulación de la secreción de insulina por las células beta del tejido del islote pancreático. La estimulación de la secreción de insulina por la glipizida en respuesta a una comida, es de gran importancia. Los niveles de insulina en ayuno no se encuentran elevados, aún durante la administración de la glipizida a largo-plazo, pero la respuesta posprandial de insulina continúa estando aumentada hasta por lo menos durante 6 meses de tratamiento. La respuesta insulínica a una comida, ocurre dentro de los 30 minutos siguientes a la administración de una dosis oral de glipizida a pacientes diabéticos, pero los niveles elevados de insulina no persisten más allá del tiempo del reto alimenticio. También está aumentando la evidencia de que los efectos extrapancreáticos, que involucran la potenciación de la acción de la insulina, constituyen un componente significativo de la actividad de la glipizida.

Después de la administración de una sola dosis de glipizida, el control del nivel del azúcar sanguíneo persiste por más de 24 horas, aunque los niveles de plasma hayan caído hasta una pequeña fracción de los niveles pico detectados a ese tiempo.

Algunos pacientes fallan en responder inicialmente o pierden gradualmente su capacidad de respuesta a las sulfonilureas, incluyendo a la glipizida. Como alternativa, la glipizida podría ser eficaz en algunos pacientes que no han respondido o han dejado de responder a otras sulfonilureas.

Otros Efectos: Un estudio demostró que la terapia con glipizida es eficaz para controlar los niveles de glucosa, sin producir efectos deletéreos sobre el perfil de lipoproteínas plasmáticas de los pacientes tratados por diabetes mellitus Tipo 2. Esos cambios se correlacionaron bien con la disminución lograda en los niveles de glucosa en ayuno.

En un estudio controlado con placebo, de dosis baja de glipizida por 3 años en diabéticos químicos, se usó el espesor de la membrana basal capilar como un índice de vasculopatía diabética. El grupo glipizida tuvo una disminución significativa del espesor de la membrana, mientras que el grupo control mostró un aumento significativo. En un estudio cruzado, controlado con placebo, en voluntarios normales, la glipizida no tuvo actividad antidiurética y, de hecho, más bien produjo un ligero aumento de la depuración del agua libre.

### **Propiedades Farmacocinéticas**

La absorción gastrointestinal de la glipizida en el humano es uniforme, rápida y esencialmente completa. Las concentraciones plasmáticas pico se producen de 1 a 3 horas después de la administración de una dosis oral única. La vida media de eliminación, tanto intravenosa como oral, está en el rango de 2 a 4 horas en sujetos normales. Los patrones metabólicos y de excreción son similares para dichas dos vías de administración, indicativo de que el metabolismo del primer paso por el hígado no es significativo. La glipizida no se acumula en el plasma con la administración oral repetida. La absorción total y la disposición de una dosis oral, no fueron afectadas por la ingestión conjunta con los alimentos en voluntarios normales, pero si se vio demorada en alrededor de 40 minutos. Por esta razón, la glipizida fue más efectiva al administrarla 30 minutos antes de la comida en pacientes diabéticos. La unión a proteínas se estudió en el suero de voluntarios que recibieron glipizida oral o intravenosa, encontrándose que 1 hora después es de 98% a 99% por cualquiera de las vías de administración. El volumen aparente de distribución de la glipizida fue de 11 L después de la administración intravenosa, indicativo de localización en el compartimiento del líquido extracelular. En ratones no se detectó autorradiográficamente la glipizida o sus metabolitos en el cerebro o el cordón espinal de machos o hembras, ni tampoco en los fetos de hembras preñadas. Sin embargo, en otro estudio se detectaron pequeñas cantidades de radioactividad en los fetos de ratas que recibieron el fármaco marcado.

El metabolismo de la glipizida es extenso y ocurre principalmente en el hígado. Los metabolitos principales son productos inactivos de su hidroxilación y los conjugados polares se excretan principalmente en la orina. En la orina se encuentra menos del 10% de la glipizida intacta.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

La glipizida está contraindicada en pacientes con:

1. Hipersensibilidad a la glipizida o a alguno de los componentes de la fórmula en los tabletas.
2. En la diabetes mellitus Tipo I, cetoacidosis diabética, coma diabético.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

Deficiencia de **Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa**. Como la glipizida pertenece a la clase farmacológica de las sulfonilureas, debe tenerse cuidado en pacientes con deficiencia de G6PD. La administración de sulfonilureas a los pacientes con esta deficiencia enzimática puede causar anemia hemolítica, debe considerarse un fármaco que no sea sulfonilurea.

Hipoglucemia: Todas los agentes sulfonilureas, incluyendo la glipizida, tienen la capacidad de producir hipoglucemia severa, que puede resultar en coma y puede requerir hospitalización. Los pacientes que experimenten hipoglucemia severa, deben ser atendidos con una terapia de glucosa apropiada y monitoreados durante 24 a 48 horas como mínimo.

La insuficiencia renal o hepática puede afectar la disposición de la glipizida, lo que a su vez puede resultar en una disminución de la capacidad gluconeogénica; ambos eventos pueden aumentar el riesgo de reacciones hipoglucémicas serias. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos, así como aquellos con insuficiencia renal o pituitaria, son particularmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de los fármacos que disminuyen la glucosa. Puede ser difícil reconocer una hipoglucemia en personas de edad avanzada o en tratamiento con fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos. Hay mayor probabilidad de una reacción hipoglucémica cuando existe una ingesta hipocalórica, después de ejercicios extenuantes o prolongados, cuando se ingiere alcohol o cuando se usa más de un fármaco hipoglucemiante.

### Pérdida del Control de la Glucosa Sanguínea

Cuando un paciente que está estabilizado con un régimen antidiabético, se ve expuesto a situaciones de estrés tales como fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede perder el control. En tales situaciones puede ser necesario discontinuar la glipizida y administrar insulina.

La eficacia de cualquier fármaco hipoglucemiante oral, incluyendo la glipizida, para disminuir la glucosa sanguínea hasta el nivel deseado, disminuye en muchos pacientes después de transcurrido cierto tiempo. Esto puede deberse al progreso de la severidad de la diabetes o a una disminución de la respuesta al fármaco. Este fenómeno se conoce como falla secundaria, para diferenciarla de la falla primaria donde el fármaco es ineficaz en un paciente en particular, cuando se recibe por primera vez. Antes de clasificar a un paciente como falla secundaria, se debe verificar que la dosis se haya ajustado adecuadamente y la adherencia a la dieta.

Exámenes de Laboratorio: La glucosa sanguínea debe ser monitoreada periódicamente. Se debe determinar la hemoglobina glicosilada y establecer las metas con base en el estándar de atención actual.

Enfermedad Renal y Hepática: La farmacocinética y/o farmacodinamia de la glipizida se pueden ver afectadas en pacientes con función renal o hepática insuficiente. Si llegase a ocurrir hipoglucemia en esos pacientes, la misma podría prolongarse y se debe instituir una atención adecuada.

Información a los Pacientes: A los pacientes y sus familiares responsables, se les deben explicar los riesgos de la hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y los factores que predisponen a su desarrollo. También se les deben explicar la falla primaria y la secundaria.

## 8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### Embarazo

La glipizida deberá ser usada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Como la información disponible sugiere que los niveles de glucosa anormalmente altos durante el embarazo están asociados con una alta incidencia de anomalías congénitas, muchos expertos recomiendan que se use insulina durante el embarazo para mantener la glucosa lo más cercanamente posible a la normalidad.

En neonatos nacidos de madres que estaban recibiendo una sulfonilurea en el momento del parto, se reportó hipoglucemia severa prolongada (4 a 10 días). Si se usa la glipizida durante el embarazo, debe ser discontinuada por lo menos un mes antes de la fecha prevista para el parto e instituir otras terapias para mantener los niveles de glucosa lo más cercanamente posible a la normalidad.

#### Lactancia

Aunque no se sabe si la glipizida se excreta en la leche humana, si se sabe que algunas sulfonilureas fármacos, se excretan en la leche materna. Debido a que puede existir la posibilidad de una hipoglucemia en los infantes lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Si el fármaco se interrumpe y la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa sanguínea, se debe considerar un tratamiento con insulina.

### 9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La mayoría de los efectos secundarios han sido relacionados con la dosis, transitorios y han respondido a la disminución de la dosis o al retiro de la medicación. Sin embargo, la experiencia clínica obtenida hasta ahora ha demostrado que, al igual que para otras sulfonilureas, algunos efectos asociados con hipersensibilidad pueden ser severos y en algunos casos se han reportado muertes.

Tabla de reacciones adversas						
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Infrecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10,000 a <1/1000	Muy raras <1/10,000	Se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema hemolinfático						Agranulocitosis Leucopenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Pancitopenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia (ver Precauciones generales y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental)				Hiponatremia

Tabla de reacciones adversas						
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Infrecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10,000 a <1/1000	Muy raras <1/ 10,000	Se desconoce  (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos psiquiátricos						Estado de confusión <sup>#</sup>
Trastornos del sistema nervioso			Mareo <sup>#</sup> Somnolencia <sup>#</sup> Temblores <sup>#</sup>			Dolor de cabeza <sup>#</sup>
Trastornos oculares			Visión borrosa <sup>#</sup>			Diplopía <sup>#</sup> Deficiencia visual <sup>#</sup> Reducción de la agudeza visual <sup>#</sup>
Trastornos gastrointestinales		Nausea <sup>§</sup> Diarrea <sup>§</sup> Dolor abdominal superior <sup>§</sup> Dolor abdominal	Vómito			Estreñimiento <sup>§</sup>
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática <sup>†</sup>			Anormalidades de la función hepática Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema <sup>‡</sup>			Dermatitis alérgica <sup>‡</sup> Eritema <sup>‡</sup> Exantema morbiliforme <sup>‡</sup> Exantema maculopapular <sup>‡</sup> Urticaria <sup>‡</sup> Prurito <sup>‡</sup> Reacción de fotosensibilidad
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Porfiria no aguda

Tabla de reacciones adversas						
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Infrecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10,000 a <1/1000	Muy raras <1/10,000	Se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Indisposición <sup>#</sup>
Investigaciones						Aumento del aspartato aminotransferasa <sup>§</sup> Aumento del lactato deshidrogenasa en sangre <sup>§</sup> Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>§</sup> Aumento de la urea en sangre <sup>§</sup> Aumento de la creatinina en sangre <sup>§</sup>
<sup>#</sup> Es generalmente pasajero y no requiere suspender el tratamiento. Sin embargo, podría también ser síntoma de hipoglucemia. <sup>§</sup> Parece relacionarse con la dosis y generalmente desaparece cuando la dosis se divide o reduce. <sup>†</sup> Suspender el tratamiento en caso de ictericia colestática. <sup>‡</sup> Con frecuencia desaparecen al continuarse la terapia. No obstante, si persisten, debe suspenderse el medicamento. <sup>§</sup> La relación entre estos trastornos y la glipizida es incierta; raramente se han asociado con síntomas clínicos.						

Se han comunicado casos de anemia aplásica y reacciones parecidas a las del disulfiram con otras sulfonilureas.

## 10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Es probable que los siguientes productos aumenten el efecto hipoglucemiante:

### *Antimicóticos:*

Miconazol – Aumento del efecto hipoglucemiante, resultando posiblemente en síntomas de hipoglucemia y hasta coma.

Fluconazol – Se han producido reportes de hipoglucemia después de la co-administración de la glipizida y el fluconazol, posiblemente resultante de un aumento en la vida media de la glipizida.

Voriconazol – Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (por ej. tolbutamida, glipizida y gliburida) y, por lo tanto, causar hipoglucemia. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea, durante la co-administración.

*Agentes antiinflamatorios no-esteroideos (AINEs) (ej. fenilbutazona):* Aumento en el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas (desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas de la sulfonilurea y/o disminución de la eliminación de la sulfonilurea).

*Salicilatos (ácido acetilsalicílico):* Aumento del efecto hipoglucemiante por dosis altas de ácido acetilsalicílico (acción hipoglucemiante del ácido acetilsalicílico).

*Alcohol:* Aumento de la reacción hipoglucemiante, que pudiese llegar a un coma hipoglucémico.

*Bloqueadores-beta:* Todos los bloqueadores-beta pueden enmascarar algunos de los síntomas de la hipoglucemia, por ej. palpitaciones, taquicardia. La mayoría de los bloqueadores-beta no-cardioselectivos, aumentan la incidencia y la severidad de la hipoglucemia.

*Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina:* El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, puede llevar a un efecto hipoglucemiante aumentado en los pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas, incluida la glipizida. Por lo tanto, podría ser necesaria una disminución de la dosis de la glipizida.

*Antagonistas del Receptor-H<sub>2</sub>:* El uso de antagonistas del receptor-H<sub>2</sub> (por ej. cimetidina), puede potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, incluida la glipizida.

En general, la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas se puede ver potenciada también por los inhibidores de la monoamino-oxidasa, quinolonas y fármacos con un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, tales como las sulfonamidas, el cloranfenicol, el probenecid y las cumarinas.

Cuando los fármacos como esas son administradas a (o retiradas a) un paciente que esté recibiendo glipizida, el paciente debe ser mantenido bajo observación para detectar hipoglucemia (o pérdida de su control).

Los estudios de unión *in vitro* con proteínas séricas humanas, indican que la glipizida se enlaza a ellas en una forma diferente a la de la tolbutamida y que no interactúa con el salicilato o el dicumarol. Sin embargo, se debe tener precaución en la extrapolación de dichos hallazgos a la situación clínica y en el uso de la glipizida con esos fármacos.

Los siguientes productos pueden llevar a hipoglucemia:

*Fenotiazinas (ej. clorpromazina) en dosis altas (>100 mg al día de clorpromazina):* aumento de la glucosa sanguínea (disminución de la liberación de insulina).

*Corticosteroides:* aumento de la glucosa sanguínea.

*Simpaticomiméticos (ej. ritodrina, salbutamol, terbutalina):* aumento de la glucosa sanguínea por estimulación del receptor adrenérgico beta-2.

Otros fármacos que pueden producir hiperglucemia y llevar a una pérdida del control, incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, productos tiroideos, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, fármacos bloqueadoras de los canales de calcio e isoniazida.

Cuando esos fármacos son administrados (o se le retiren a) a paciente que esté recibiendo glipizida, el paciente debe ser mantenido bajo observación para detectar hipoglucemia (o pérdida de su control).

#### **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

No existen alteraciones de las enzimas hepáticas, ni tampoco alteración del funcionamiento renal.

#### **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Un estudio de 20 meses en ratas y uno de 18 meses en ratones con dosis hasta 75 veces la dosis máxima en humanos no revelaron evidencia de carcinogenicidad vinculada con el fármaco. Todas las pruebas de mutagenicidad bacteriana e *in vivo* fueron negativas. Los estudios en ratas de ambos sexos con dosis hasta 75 veces mayores que la dosis máxima en humanos no mostraron efectos en la fertilidad.

En estudios reproductivos en ratas, se encontró que la glipizida es débilmente fetotóxica. No se encontraron efectos teratogénicos en los estudios en ratas o conejos.

#### **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Al igual que para cualquier agente hipoglucemiante, la dosis se debe adaptar individualmente para cada caso.

En pacientes que usualmente se controlan bien con la dieta, podría ser suficiente la administración de glipizida a corto plazo durante los períodos de pérdida transitoria del control.

En general, la glipizida se debe administrar aproximadamente 30 minutos antes de una comida, para lograr la mayor disminución de la glicemia posprandial.

##### Dosis Inicial

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día, administrada antes del desayuno o una merienda. Los pacientes de edad avanzada y otros pacientes con riesgo de hipoglucemia, deben ser iniciados con 2,5 mg.

##### Titulación

Los ajustes de la dosis se deben efectuar ordinariamente con aumentos de 2,5 mg o 5 mg, determinados por la respuesta de la glucosa sanguínea. Entre las etapas de la titulación deben transcurrir, por lo menos, varios días.

##### Mantenimiento

Algunos pacientes pueden ser controlados eficazmente con un régimen de una-vez-al-día. La dosis diaria máxima recomendada en una sola toma, es de 15 mg. Si esta no resulta suficiente, podría ser efectivo su fraccionamiento en dos dosis. Por lo general, las dosis mayores que 15 mg se deben

fraccionar. Las dosis diarias totales mayores que 15 mg, usualmente se deben fraccionar. Se han administrado en forma segura dosis diarias totales mayores que 30 mg, sobre una base de dos veces al día, en pacientes de largo-plazo. Usualmente los pacientes se pueden estabilizar con una dosis diaria en el rango de 2,5 mg a 30 mg. La dosis diaria máxima recomendada es 40 mg.

#### Uso en Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en los niños.

#### Uso en la Edad Avanzada y en Pacientes de Alto Riesgo

Para disminuir el riesgo de hipoglucemia en pacientes en riesgo, incluyendo ancianos, debilitados y pacientes desnutridos o pacientes con una ingesta calórica irregular y pacientes con función renal o hepática insuficiente, las dosis iniciales y de mantenimiento deben ser conservadoras, para evitar las reacciones hipoglucémicas. (Consulte Dosis inicial y Precauciones generales).

#### Pacientes Recibiendo Insulina

Al igual que con otros hipoglucemiantes de la clase sulfonilurea, muchos pacientes diabéticos tipo 2 estables que reciben insulina, pueden ser transferidos en forma segura al tratamiento con glipizida. Cuando se transfieran pacientes desde insulina a glipizida, deben considerarse las siguientes pautas generales:

En los pacientes cuyos requerimientos diarios de insulina sean de 20 unidades o menos, se puede discontinuar la insulina y comenzar la terapia con glipizida en las dosis usuales. Entre las etapas de la titulación deben transcurrir varios días.

En pacientes cuyos requerimientos diarios de insulina sean mayores que 20 unidades, se debe disminuir la dosis de insulina en un 50% y comenzar la terapia con glipizida en las dosis usuales. Las disminuciones subsiguientes de la dosis de insulina, dependerán de respuesta individual de cada paciente. Entre las etapas de la titulación deben transcurrir varios días.

Durante el período de retiro de la insulina, el paciente se debe auto-monitorear sus niveles de glucosa. Los pacientes deben ser aleccionados para que contacten inmediatamente a su médico tratante, si los resultados de esas pruebas son anormales. En algunos casos, especialmente cuando el paciente ha estado recibiendo más de 40 unidades diarias de insulina, sería aconsejable considerar la posibilidad de hospitalizarlo durante el período de transición.

#### Pacientes Recibiendo otros Agentes Hipoglucemiantes Orales

Al igual que con otros hipoglucemiantes de la clase sulfonilurea, no se requiere un período de transición al transferir los pacientes a la glipizida. Cuando la transferencia sea desde sulfonilureas de vida media larga (por ej. clorpropamida) a glipizida, los pacientes deben mantenerse bajo observación (1-2 semanas) para detectar hipoglucemia, debido a la posibilidad de la superposición de los efectos de los fármacos.

#### Uso en Combinación

Cuando se adicionen otros agentes que disminuyen la glucosa sanguínea a la glipizida para establecer una terapia de combinación, el agente se debe iniciar en la dosis más baja recomendada y los pacientes deben mantenerse en observación para detectar hipoglucemia. Para mayor

información, refiérase a la información del producto suministrada con el otro agente oral.

Cuando la glipizida se adicione a otros agentes que disminuyen la glucosa sanguínea, se puede iniciar en 5 mg. Aquellos pacientes que pudiesen ser más sensibles a los fármacos hipoglucemiantes, se pueden iniciar con una dosis menor. La titulación debe implementarse con base en el juicio clínico.

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Las sobredosis de sulfonilureas, incluyendo la glipizida, pueden producir hipoglucemia. Los síntomas leves de la hipoglucemia, sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos, deben ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes de la dosis y/o los patrones alimenticios. El médico debe mantener un monitoreo riguroso, hasta asegurarse de que el paciente está fuera de peligro. Las reacciones severas con coma, convulsión u otras deficiencias neurológicas ocurren con poca frecuencia, pero sin dudas constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se diagnostica o se sospecha un coma hipoglucémico, el paciente deber recibir una inyección intravenosa rápida de solución concentrada (50%) de glucosa. Subsiguientemente, se debe administrar una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10%), administrada con una velocidad tal, que la glicemia se mantenga en un nivel superior a 100 mg/dL (5,55 mmoles/L). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por un mínimo de 24-48 horas y luego, dependiendo del estado del paciente en ese momento, el médico decidirá si se requiere un monitoreo adicional. La depuración plasmática de la glipizida puede estar prolongada en personas con enfermedad hepática. Como la glipizida se une extensamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que la diálisis sea beneficiosa.

#### **15. PRESENTACIONES**

Caja de cartón con 30 ó 60 tabletas de 5 mg.  
Caja de cartón con 15, 30 ó 60 tabletas de 10 mg.  
Todas las presentaciones con envase burbuja e instructivo anexo.

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Consérvese a no más de 30°C.

#### **17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Literatura exclusiva para médicos.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.

#### **18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO**

PFIZER, S.A. DE C.V.  
Km. 63 Carretera México Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México. México

#### **19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO**

**Registro Numero SSA: 79341 SSA IV**  
® Marca Registrada

**Clave de IPP: 173300415N0165**  
**Fecha de aprobación: 27 de Noviembre de 2017**

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	29-Agosto -2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	No aplica
<b>Fecha de Aprobación:</b>	No aplica
<b>Referencia:</b>	No aplica
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización por eliminación de Pharmacia & Upjohn, S.A. de C.V. como distribuidor alterno

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Minodiab®**  
Glipizida  
Tableta  
**5 mg, 10 mg**

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

MINODIAB®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Glipizida

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Tableta

Cada tableta contiene:

<i>Glipizida</i>	<i>5 mg</i>	<i>10 mg</i>
Excipiente c.s.p.	1 Tableta	1 Tableta

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

MINODIAB® (Glipizida) está indicado como adjunto a la dieta y al ejercicio para mejorar el control de la glucemia en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

### 5. CONTRAINDICACIONES

La glipizida está contraindicada en pacientes con:

1. Hipersensibilidad a la glipizida o a alguno de los componentes de la fórmula en los tabletas.
2. En la diabetes mellitus Tipo I, cetoacidosis diabética, coma diabético.

### 6. PRECAUCIONES GENERALES

Deficiencia de **Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa**. Como la glipizida pertenece a la clase farmacológica de las sulfonilureas, debe tenerse cuidado en pacientes con deficiencia de G6PD. La administración de sulfonilureas a los pacientes con esta deficiencia enzimática puede causar anemia hemolítica, debe considerarse un fármaco que no sea sulfonilurea.

Hipoglucemia: Todas los agentes sulfonilureas, incluyendo la glipizida, tienen la capacidad de producir hipoglucemia severa, que puede resultar en coma y puede requerir hospitalización. Los

pacientes que experimenten hipoglucemia severa, deben ser atendidos con una terapia de glucosa apropiada y monitoreados durante 24 a 48 horas como mínimo.

La insuficiencia renal o hepática puede afectar la disposición de la glipizida, lo que a su vez puede resultar en una disminución de la capacidad gluconeogénica; ambos eventos pueden aumentar el riesgo de reacciones hipoglucémicas serias. Los pacientes de edad avanzada, debilitados o desnutridos, así como aquellos con insuficiencia renal o pituitaria, son particularmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de los fármacos que disminuyen la glucosa. Puede ser difícil reconocer una hipoglucemia en personas de edad avanzada o en tratamiento con fármacos bloqueadores beta-adrenérgicos. Hay mayor probabilidad de una reacción hipoglucémica cuando existe una ingesta hipocalórica, después de ejercicios extenuantes o prolongados, cuando se ingiere alcohol o cuando se usa más de un fármaco hipoglucemiante.

#### Pérdida del Control de la Glucosa Sanguínea

Cuando un paciente que está estabilizado con un régimen antidiabético, se ve expuesto a situaciones de estrés tales como fiebre, trauma, infección o cirugía, se puede perder el control. En tales situaciones puede ser necesario discontinuar la glipizida y administrar insulina.

La eficacia de cualquier fármaco hipoglucemiante oral, incluyendo la glipizida, para disminuir la glucosa sanguínea hasta el nivel deseado, disminuye en muchos pacientes después de transcurrido cierto tiempo. Esto puede deberse al progreso de la severidad de la diabetes o a una disminución de la respuesta al fármaco. Este fenómeno se conoce como falla secundaria, para diferenciarla de la falla primaria donde el fármaco es ineficaz en un paciente en particular, cuando se recibe por primera vez. Antes de clasificar a un paciente como falla secundaria, se debe verificar que la dosis se haya ajustado adecuadamente y la adherencia a la dieta.

Exámenes de Laboratorio: La glucosa sanguínea debe ser monitoreada periódicamente. Se debe determinar la hemoglobina glicosilada y establecer las metas con base en el estándar de atención actual.

Enfermedad Renal y Hepática: La farmacocinética y/o farmacodinamia de la glipizida se pueden ver afectadas en pacientes con función renal o hepática insuficiente. Si llegase a ocurrir hipoglucemia en esos pacientes, la misma podría prolongarse y se debe instituir una atención adecuada.

Información a los Pacientes: A los pacientes y sus familiares responsables, se les deben explicar los riesgos de la hipoglucemia, sus síntomas y tratamiento y los factores que predisponen a su desarrollo. También se les deben explicar la falla primaria y la secundaria.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### Embarazo

La glipizida deberá ser usada durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Como la información disponible sugiere que los niveles de glucosa anormalmente altos durante el embarazo están asociados con una alta incidencia de anomalías congénitas, muchos expertos recomiendan que se use insulina durante el embarazo para mantener la glucosa lo más cercanamente posible a la normalidad.

En neonatos nacidos de madres que estaban recibiendo una sulfonilurea en el momento del parto, se reportó hipoglucemia severa prolongada (4 a 10 días). Si se usa la glipizida durante el embarazo, debe ser descontinuada por lo menos un mes antes de la fecha prevista para el parto e instituir otras terapias para mantener los niveles de glucosa lo más cercanamente posible a la normalidad.

### Lactancia

Aunque no se sabe si la glipizida se excreta en la leche humana, si se sabe que algunas sulfonilureas fármacos, se excretan en la leche materna. Debido a que puede existir la posibilidad de una hipoglucemia en los infantes lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar el fármaco, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre. Si el fármaco se interrumpe y la dieta sola es inadecuada para controlar la glucosa sanguínea, se debe considerar un tratamiento con insulina.

## 8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La mayoría de los efectos secundarios han sido relacionados con la dosis, transitorios y han respondido a la disminución de la dosis o al retiro de la medicación. Sin embargo, la experiencia clínica obtenida hasta ahora ha demostrado que, al igual que para otras sulfonilureas, algunos efectos asociados con hipersensibilidad pueden ser severos y en algunos casos se han reportado muertes.

Tabla de reacciones adversas						
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Infrecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10,000 a <1/1000	Muy raras <1/10,000	Se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema hemolinfático						Agranulocitosis Leucopenia Trombocitopenia Anemia hemolítica Pancitopenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia (ver Precauciones generales y Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental)				Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos						Estado de confusión <sup>#</sup>
Trastornos del sistema nervioso			Mareo <sup>#</sup> Somnolencia <sup>#</sup> Temblores <sup>#</sup>			Dolor de cabeza <sup>#</sup>

Tabla de reacciones adversas						
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Infrecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10,000 a <1/1000	Muy raras <1/10,000	Se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Trastornos oculares			Visión borrosa <sup>#</sup>			Diplopía <sup>#</sup> Deficiencia visual <sup>#</sup> Reducción de la agudeza visual <sup>#</sup>
Trastornos gastrointestinales		Nausea <sup>§</sup> Diarrea <sup>§</sup> Dolor abdominal superior <sup>§</sup> Dolor abdominal	Vómito			Estreñimiento <sup>§</sup>
Trastornos hepatobiliares			Ictericia colestática <sup>†</sup>			Anormalidades de la función hepática Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eccema <sup>‡</sup>			Dermatitis alérgica <sup>‡</sup> Eritema <sup>‡</sup> Exantema morbiliforme <sup>‡</sup> Exantema maculopapular <sup>‡</sup> Urticaria <sup>‡</sup> Prurito <sup>‡</sup> Reacción de fotosensibilidad
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Porfiria no aguda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Indisposición <sup>#</sup>

Tabla de reacciones adversas						
Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ≥1/10	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Infrecuentes ≥1/1000 a <1/100	Raras ≥1/10,000 a <1/1000	Muy raras <1/10,000	Se desconoce (no puede calcularse a partir de los datos disponibles)
Investigaciones						Aumento del aspartato aminotransferasa <sup>§</sup>  Aumento del lactato deshidrogenasa en sangre <sup>§</sup>  Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre <sup>§</sup>  Aumento de la urea en sangre <sup>§</sup>  Aumento de la creatinina en sangre <sup>§</sup>
# Es generalmente pasajero y no requiere suspender el tratamiento. Sin embargo, podría también ser síntoma de hipoglucemia. § Parece relacionarse con la dosis y generalmente desaparece cuando la dosis se divide o reduce. † Suspender el tratamiento en caso de ictericia colestática. ‡ Con frecuencia desaparecen al continuarse la terapia. No obstante, si persisten, debe suspenderse el medicamento. § La relación entre estos trastornos y la glipizida es incierta; raramente se han asociado con síntomas clínicos.						

Se han comunicado casos de anemia aplásica y reacciones parecidas a las del disulfiram con otras sulfonilureas.

## 9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Es probable que los siguientes productos aumenten el efecto hipoglucemiante:

### *Antimicóticos:*

Miconazol – Aumento del efecto hipoglucemiante, resultando posiblemente en síntomas de hipoglucemia y hasta coma.

Fluconazol – Se han producido reportes de hipoglucemia después de la co-administración de la glipizida y el fluconazol, posiblemente resultante de un aumento en la vida media de la glipizida.

Voriconazol – Aunque no se ha estudiado, el voriconazol puede aumentar los niveles plasmáticos de las sulfonilureas (por ej. tolbutamida, glipizida y gliburida) y, por lo tanto, causar hipoglucemia. Se recomienda un monitoreo cuidadoso de la glucosa sanguínea, durante la co-administración.

*Agentes antiinflamatorios no-esteroides (AINEs) (ej. fenilbutazona):* Aumento en el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas (desplazamiento de la unión a las proteínas plasmáticas de la sulfonilurea y/o disminución de la eliminación de la sulfonilurea).

*Salicilatos (ácido acetilsalicílico):* Aumento del efecto hipoglucemiante por dosis altas de ácido acetilsalicílico (acción hipoglucemiante del ácido acetilsalicílico).

*Alcohol:* Aumento de la reacción hipoglucemiante, que pudiese llegar a un coma hipoglucémico.

*Bloqueadores-beta:* Todos los bloqueadores-beta pueden enmascarar algunos de los síntomas de la hipoglucemia, por ej. palpitaciones, taquicardia. La mayoría de los bloqueadores-beta no-cardioselectivos, aumentan la incidencia y la severidad de la hipoglucemia.

*Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina:* El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, puede llevar a un efecto hipoglucemiante aumentado en los pacientes diabéticos tratados con sulfonilureas, incluida la glipizida. Por lo tanto, podría ser necesaria una disminución de la dosis de la glipizida.

*Antagonistas del Receptor-H<sub>2</sub>:* El uso de antagonistas del receptor-H<sub>2</sub> (por ej. cimetidina), puede potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas, incluida la glipizida.

En general, la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas se puede ver potenciada también por los inhibidores de la monoamino-oxidasa, quinolonas y fármacos con un alto grado de unión a las proteínas plasmáticas, tales como las sulfonamidas, el cloranfenicol, el probenecid y las cumarinas.

Cuando los fármacos como esas son administradas a (o retiradas a) un paciente que esté recibiendo glipizida, el paciente debe ser mantenido bajo observación para detectar hipoglucemia (o pérdida de su control).

Los estudios de unión *in vitro* con proteínas séricas humanas, indican que la glipizida se enlaza a ellas en una forma diferente a la de la tolbutamida y que no interactúa con el salicilato o el dicumarol. Sin embargo, se debe tener precaución en la extrapolación de dichos hallazgos a la situación clínica y en el uso de la glipizida con esos fármacos.

Los siguientes productos pueden llevar a hipoglucemia:

*Fenotiazinas (ej. clorpromazina) en dosis altas (>100 mg al día de clorpromazina):* aumento de la glucosa sanguínea (disminución de la liberación de insulina).

*Corticosteroides:* aumento de la glucosa sanguínea.

*Simpaticomiméticos (ej. ritodrina, salbutamol, terbutalina):* aumento de la glucosa sanguínea por estimulación del receptor adrenérgico beta-2.

Otros fármacos que pueden producir hiperglucemia y llevar a una pérdida del control, incluyen a las tiazidas y otros diuréticos, productos tiroideos, estrógenos, progestágenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, fármacos bloqueadoras de los canales de calcio e isoniazida.

Cuando esos fármacos son administrados (o se le retiren a) a paciente que esté recibiendo glipizida, el paciente debe ser mantenido bajo observación para detectar hipoglucemia (o pérdida de su control).

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

Un estudio de 20 meses en ratas y uno de 18 meses en ratones con dosis hasta 75 veces la dosis máxima en humanos no revelaron evidencia de carcinogenicidad vinculada con el fármaco. Todas

las pruebas de mutagenicidad bacteriana e *in vivo* fueron negativas. Los estudios en ratas de ambos sexos con dosis hasta 75 veces mayores que la dosis máxima en humanos no mostraron efectos en la fertilidad.

En estudios reproductivos en ratas, se encontró que la glipizida es débilmente fetotóxica. No se encontraron efectos teratogénicos en los estudios en ratas o conejos.

## **11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Al igual que para cualquier agente hipoglucemiante, la dosis se debe adaptar individualmente para cada caso.

En pacientes que usualmente se controlan bien con la dieta, podría ser suficiente la administración de glipizida a corto plazo durante los períodos de pérdida transitoria del control.

En general, la glipizida se debe administrar aproximadamente 30 minutos antes de una comida, para lograr la mayor disminución de la glicemia posprandial.

### Dosis Inicial

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/día, administrada antes del desayuno o una merienda. Los pacientes de edad avanzada y otros pacientes con riesgo de hipoglucemia, deben ser iniciados con 2,5 mg.

### Titulación

Los ajustes de la dosis se deben efectuar ordinariamente con aumentos de 2,5 mg o 5 mg, determinados por la respuesta de la glucosa sanguínea. Entre las etapas de la titulación deben transcurrir, por lo menos, varios días.

### Mantenimiento

Algunos pacientes pueden ser controlados eficazmente con un régimen de una-vez-al-día. La dosis diaria máxima recomendada en una sola toma, es de 15 mg. Si esta no resulta suficiente, podría ser efectivo su fraccionamiento en dos dosis. Por lo general, las dosis mayores que 15 mg se deben fraccionar. Las dosis diarias totales mayores que 15 mg, usualmente se deben fraccionar. Se han administrado en forma segura dosis diarias totales mayores que 30 mg, sobre una base de dos veces al día, en pacientes de largo-plazo. Usualmente los pacientes se pueden estabilizar con una dosis diaria en el rango de 2,5 mg a 30 mg. La dosis diaria máxima recomendada es 40 mg.

### Uso en Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en los niños.

### Uso en la Edad Avanzada y en Pacientes de Alto Riesgo

Para disminuir el riesgo de hipoglucemia en pacientes en riesgo, incluyendo ancianos, debilitados y pacientes desnutridos o pacientes con una ingesta calórica irregular y pacientes con función renal o hepática insuficiente, las dosis iniciales y de mantenimiento deben ser conservadoras, para evitar las reacciones hipoglucémicas. (Consulte Dosis inicial y Precauciones generales).

### Pacientes Recibiendo Insulina

Al igual que con otros hipoglucemiantes de la clase sulfonilurea, muchos pacientes diabéticos tipo 2 estables que reciben insulina, pueden ser transferidos en forma segura al tratamiento con glipizida. Cuando se transfieran pacientes desde insulina a glipizida, deben considerarse las siguientes pautas generales:

En los pacientes cuyos requerimientos diarios de insulina sean de 20 unidades o menos, se puede discontinuar la insulina y comenzar la terapia con glipizida en las dosis usuales. Entre las etapas de la titulación deben transcurrir varios días.

En pacientes cuyos requerimientos diarios de insulina sean mayores que 20 unidades, se debe disminuir la dosis de insulina en un 50% y comenzar la terapia con glipizida en las dosis usuales. Las disminuciones subsiguientes de la dosis de insulina, dependerán de respuesta individual de cada paciente. Entre las etapas de la titulación deben transcurrir varios días.

Durante el período de retiro de la insulina, el paciente se debe auto-monitorear sus niveles de glucosa. Los pacientes deben ser aleccionados para que contacten inmediatamente a su médico tratante, si los resultados de esas pruebas son anormales. En algunos casos, especialmente cuando el paciente ha estado recibiendo más de 40 unidades diarias de insulina, sería aconsejable considerar la posibilidad de hospitalizarlo durante el período de transición.

#### Pacientes Recibiendo otros Agentes Hipoglucemiantes Orales

Al igual que con otros hipoglucemiantes de la clase sulfonilurea, no se requiere un período de transición al transferir los pacientes a la glipizida. Cuando la transferencia sea desde sulfonilureas de vida media larga (por ej. clorpropamida) a glipizida, los pacientes deben mantenerse bajo observación (1-2 semanas) para detectar hipoglucemia, debido a la posibilidad de la superposición de los efectos de los fármacos.

#### Uso en Combinación

Cuando se adicionen otros agentes que disminuyen la glucosa sanguínea a la glipizida para establecer una terapia de combinación, el agente se debe iniciar en la dosis más baja recomendada y los pacientes deben mantenerse en observación para detectar hipoglucemia. Para mayor información, refiérase a la información del producto suministrada con el otro agente oral.

Cuando la glipizida se adicione a otros agentes que disminuyen la glucosa sanguínea, se puede iniciar en 5 mg. Aquellos pacientes que pudiesen ser más sensibles a los fármacos hipoglucemiantes, se pueden iniciar con una dosis menor. La titulación debe implementarse con base en el juicio clínico.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Las sobredosis de sulfonilureas, incluyendo la glipizida, pueden producir hipoglucemia. Los síntomas leves de la hipoglucemia, sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos, deben ser tratados agresivamente con glucosa oral y ajustes de la dosis y/o los patrones alimenticios. El médico debe mantener un monitoreo riguroso, hasta asegurarse de que el paciente está fuera de peligro. Las reacciones severas con coma, convulsión u otras deficiencias neurológicas ocurren con poca frecuencia, pero sin dudas constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se diagnostica o se sospecha un coma hipoglucémico, el paciente debe recibir una inyección intravenosa rápida de solución concentrada (50%) de glucosa. Subsiguientemente, se debe administrar una infusión continua de una solución de glucosa más diluida (10%), administrada con una velocidad tal, que la glicemia se mantenga en un nivel superior a 100 mg/dL (5,55 mmoles/L). Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por un mínimo de 24-48 horas y luego, dependiendo del estado del

paciente en ese momento, el médico decidirá si se requiere un monitoreo adicional. La depuración plasmática de la glipizida puede estar prolongada en personas con enfermedad hepática. Como la glipizida se une extensamente a las proteínas plasmáticas, es improbable que la diálisis sea beneficiosa.

### 13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 30 ó 60 tabletas de 5 mg.  
Caja de cartón con 15, 30 ó 60 tabletas de 10 mg.  
Todas las presentaciones con envase burbuja e instructivo anexo.

### 14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.  
Su venta requiere receta médica.  
No se deje al alcance de los niños.

### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.  
Km. 63 Carretera México Toluca  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México

### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 79341 SSA IV  
® Marca Registrada

**Clave de IPP:** 173300415N0165  
**Fecha de aprobación:** 27 de Noviembre de 2017

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
<b>Elaboró:</b>	Janahara Howard
<b>Fecha de elaboración:</b>	29-Agosto -2017
<b>Médico que revisó y aprobó:</b>	No aplica
<b>Fecha de Aprobación:</b>	No aplica
<b>Referencia:</b>	No aplica
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Actualización por eliminación de Pharmacia & Upjohn, S.A. de C.V. como distribuidor alterno