



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

### Amaryl® M

Glimepirida / Metformina clorhidrato

**Tableta cubierta con película**

#### FÓRMULA:

- **Ingrediente activo:**

#### Glimepirida/Metformina

Cada tableta recubierta con película de Amaryl® M 1 mg/250mg contiene: Glimepirida 1mg, Metformina clorhidrato 250 mg. Excipientes c.s.p.

Cada tableta recubierta con película de Amaryl® M 2 mg/500mg contiene: Glimepirida 2mg, Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes c.s.p.

Cada tableta recubierta con película de Amaryl® M 1 mg/500mg contiene: Glimepirida 1mg, Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes c.s.p.

Cada tableta recubierta con película de Amaryl® M 2mg/1000mg contiene: Glimepirida 2mg, Metformina clorhidrato 1000 mg. Excipientes c.s.p. El tracto diametral en uno de los lados no está diseñado para dividir el comprimido.

Cada tableta recubierta con película de Amaryl® M 4mg/1000mg contiene: Glimepirida 4mg, Metformina clorhidrato 1000 mg. Excipientes c.s.p. El tracto diametral en uno de los lados no está diseñado para dividir el comprimido.

- **Clase terapéutica:**

Glimepiride: Antidiabético - Sulfonilúrea.

Metformina: Antidiabético - Biguanida.

Código ATC: A10BD02

#### INDICACIONES:

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

### Para glimepirida y metformina:

Como terapia adjunta a la dieta y al ejercicio en pacientes con Diabetes Tipo 2.

- En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no resulte en un adecuado control glucémico.
- En reemplazo de la terapia con la combinación no fija de metformina y glimepirida

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### GENERAL

En principio, la dosificación de Amaryl<sup>®</sup> M es regida por el nivel de glucosa deseado. La dosis de Amaryl<sup>®</sup> M debe ser la más baja que sea suficiente para alcanzar el control metabólico deseado.

Durante el tratamiento con Amaryl<sup>®</sup> M, los niveles de glucosa en sangre y orina deben ser medidos regularmente. Además, se recomienda la realización de determinaciones de las proporciones de hemoglobina glucosilada.

Errores, como por ejemplo olvido de una dosis, nunca debe ser corregido al tomar subsecuentemente una dosis mayor.

Mediciones para manejar esos errores (en particular el olvido de una dosis o saltarse una comida) o situaciones donde una dosis no se puede tomar a la hora prescrita se debe discutir y acordar de antemano entre el médico y el paciente.

Debido a que la mejoría en el control de la diabetes está, en sí, asociado con una sensibilidad a la insulina más alta, los requerimientos de glimepirida pueden bajar a medida que continúa el tratamiento. Para evitar la hipoglucemia, una reducción o la cesación oportuna de la dosis de la terapia con Amaryl<sup>®</sup> M debe ser considerada.

Amaryl<sup>®</sup> M debe ser administrado una o dos veces al día durante las comidas.

La dosis máxima de metformina por administración es de 1000 mg.

La dosis más alta recomendada por día debe ser 8 mg de glimepirida y 2000 mg de metformina.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Las dosis diarias de glimepirida de más de 6 mg son más efectivas solamente en una minoría de pacientes.

Con el fin de evitar la hipoglucemia, la dosis de inicio de Amaryl® M no debe exceder las dosis diarias de glimepirida o metformina que ya se están tomando.

Cuando se cambia de una terapia de combinación de glimepirida más metformina como tabletas por separado, el Amaryl® M debe ser administrado en base a la dosificación que se está tomando actualmente.

Titulación:

La dosis diaria debe ser titulada, basada en el control glucémico, en incrementos de 1 tableta solamente, correspondiente a la concentración más baja (en caso que varias concentraciones se encuentren disponibles).

- Duración del tratamiento

El tratamiento con Amaryl® M es normalmente una terapia a largo plazo.

### POBLACIONES ESPECIALES

*Niños:*

Los datos son insuficientes para recomendar el uso de Amaryl® M en población pediátrica.

*Ancianos*

*Daño Hepático*

*Daño Renal*

### CONTRAINDICACIONES

*Para Glimepirida:*

- En pacientes con hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas, otras sulfonamidas, o cualquier otro excipiente de Amaryl® M.
- En mujeres embarazadas.
- En mujeres durante el periodo de lactancia
- Trastornos gastrointestinales incluidos diarrea y vómito.
- Diabetes insulino dependiente, cetonemia diabética ó pre-coma diabético.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

- Ninguna experiencia ha sido obtenida con relación al uso de la glimepirida en pacientes con deterioro severo de la función hepática y en pacientes en diálisis. En pacientes con deterioro severo de la función hepática, el cambio a insulina está indicado, en particular para alcanzar el control metabólico óptimo.

### Para Metformina:

- Hipersensibilidad a la metformina, biguanidas, o cualquiera de los excipientes.
- Diabetes insulino dependiente, cetonemia diabética, tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético).
- Disfunción renal severa, (TFG <30 mL/min). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal tales como:
  - Deshidratación
  - Infección severa
  - Shock
  - Administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver la Sección Precauciones.)
- Condiciones agudas o crónicas que pueden causar hipoxia de tejidos tales como:
  - Insuficiencia cardíaca
  - Insuficiencia respiratoria, disfunción pulmonar grave.
  - Infarto de miocardio reciente
  - Shock
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.
- Lactancia.
- Trastornos gastrointestinales incluidos diarrea y vómito.

## ADVERTENCIAS

### Para Glimepirida:

En situaciones excepcionalmente estresantes (por ej, trauma, cirugía, infecciones febriles), podría deteriorarse la regulación de la glucosa sanguínea y podría ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener buen control metabólico.

### Para Metformina:

- Acidosis láctica

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento oportuno), que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina.

La acidosis láctica se caracteriza por una disnea acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguidos de coma. La acumulación de metformina ocurre cuando empeora agudamente la función renal y aumento el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos severos, fiebre o disminución de la ingesta de líquidos), se debe suspender temporalmente la metformina y se recomienda el contacto con un profesional de la salud.

Los medicamentos que pueden afectar gravemente la función renal (como antihipertensivos diuréticos y AINE) deben iniciarse con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo asociados a la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, diabetes controlada inadecuadamente, cetosis, ayuno prolongado y cualquier condición asociada con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica.

### Diagnóstico:

Los pacientes y/o cuidadores deben ser informados del riesgo de acidosis láctica. Los hallazgos de laboratorio diagnósticos son disminución en el pH sanguíneo ( $<7,35$ ), niveles plasmáticos de lactato aumentado ( $> 5$  mmol/L), y una elevación en la relación lactato/piruvato y del intervalo aniónico.

- **Función renal**

La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y regularmente después (ver Posología y Administración). Obtenga una TGFRe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman metformina. En los pacientes con mayor riesgo de desarrollar alteraciones renales como los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG  $<30$  ml / min y debe interrumpirse temporalmente en presencia de afecciones que alteran la función renal. La disminución de la función renal en sujetos ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial precaución en situaciones en las que la función renal se vea afectada, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento con diuréticos y al iniciar el tratamiento con AINE.

- **Administración del agente de contraste yodado**

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

La administración intravascular de agentes de contraste yodados conduce a un contraste que induce nefropatía, dando lugar a acumulaciones de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La metformina debe interrumpirse antes o en el momento de los procedimientos de imagen y no debe reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y se haya demostrado que es estable, véase Dosis y administración e Interacciones.

- Cirugía

La metformina debe interrumpirse en el momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La terapia puede reiniciarse no antes de las 48 horas posteriores a la cirugía y la reanudación de la nutrición oral y siempre que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado estable.

- Función cardíaca

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen más riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con una insuficiencia cardíaca crónica estable, la metformina se puede utilizar con una monitorización de la función cardíaca y renal.

### PRECAUCIONES:

#### Para Glimepirida:

En las semanas iniciales de tratamiento, el riesgo de hipoglucemia podría estar incrementando y necesitar control especialmente cuidados.

Los factores que favorecen un riesgo de hipoglucemia incluyen:

- Renuencia o (más comúnmente en pacientes mayores) incapacidad de cooperación.
- Alimentación deficiente, horarios irregulares de comida, omisión de comidas.
- Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos
- Alteraciones de la dieta
- Consumo de alcohol, especialmente cuando se combina con omisión de comidas
- Deterioro de la función renal
- Deterioro severo de la función hepática
- Sobredosificación con glimepirida
- Ciertas alteraciones no compensadas del sistema endocrino que afecten el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (p.ej., desórdenes de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal)

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

- Administración concomitante de algunos medicamentos. (Ver sección interacciones).
- Tratamiento con glimepirida cuando no corresponde a ninguna indicación

Si existe algún factor de riesgo de hipoglucemia, se puede requerir un ajuste de dosis de Glimepirida o del tratamiento completo. Esto también se aplica cada vez que se presente alguna enfermedad o que cambie el estilo de vida del paciente durante el tratamiento.

Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contrarregulación adrenérgica del cuerpo podrían ser más leves o estar ausentes donde la hipoglucemia se desarrolla gradualmente en ancianos, cuando existe una neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con beta bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas.

Casi siempre la hipoglucemia puede ser rápidamente controlada con la ingesta inmediata de carbohidratos (glucosa o azúcar).

A pesar de las medidas inicialmente exitosas, se sabe por otras sulfonilureas que la hipoglucemia puede recurrir. Por lo tanto, los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control.

La hipoglucemia severa requiere tratamiento inmediato y posterior seguimiento con un médico, también -en ciertas circunstancias- con hospitalización del paciente.

El tratamiento con sulfonilureas de pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatasa puede desencadenar una anemia hemolítica. Dado que la glimepirida pertenece a la clase de agentes sulfonilureicos, se debe tener precaución en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatasa y una alternativa distinta a las sulfonilúreas debiera ser considerada.

### Para Metformina:

Para pacientes con hipotiroidismo se recomienda realizar un control continuo de los niveles de la Hormona Tiroestimulante (TSH).

Una disminución de los niveles séricos de vitamina B12 han sido asociados con la administración prolongada de Metformina, lo cual puede ocasionar Neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de Vitamina B12.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

- Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta de restricción calórica.
- Se deben realizar de rutina las pruebas de laboratorio normales para vigilar la diabetes mellitus.
- Por sí sola, la metformina nunca causa hipoglucemia. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina o sulfonilureas.

### *Relacionadas a excipientes:*

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por tableta recubierta, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

### **EMBARAZO**

#### *Para Glimepirida*

No ingerir glimepirida durante el embarazo, ya que ha riesgo de daño para el feto. La paciente debe cambiar a insulina durante la gestación.

Las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben informárselo a su médico. En estas pacientes se recomienda pasar a insulina.

#### *Para Metformina*

No se tienen datos epidemiológicos relevantes de exposición a Metformina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal.

Cuando una paciente se embaraza y durante este periodo, la diabetes no debe tratarse con metformina y debe utilizarse insulina para mantener el control glucémico. Estas medidas preventiva disminuye los riesgos de malformaciones fetales asociadas a niveles anómalos de glucosa sanguínea.

### **LACTANCIA**

#### *Para glimepirida:*

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Las mujeres que amamantan no deben ingerir glimepirida (previniendo la posible excreción de la droga con la leche materna). La paciente deberá cambiar a insulina, o dejar de amamantar.

### Para Metformina:

La metformina se excreta en la leche en ratas lactantes. Datos similares no se encuentran disponibles en humanos y se debe decidir si se suspende la lactancia o suspender la metformina, teniendo en cuenta la importancia del compuesto para la madre.

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR UN VEHÍCULO Y USAR MÁQUINAS

### Para Glimepirida:

El estado de alerta y reacciones se pueden alterar debido a la hipoglucemia o hiperglucemia, especialmente cuando se comienza o después de alterar el tratamiento o cuando la glimepirida no es tomada regularmente. Por ejemplo, esto puede afectar la capacidad de conducir u operar maquinaria.

### Para Metformina:

La monoterapia de metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto no tiene efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Sin embargo, los pacientes deben ser alertados del riesgo de hipoglucemia cuando la metformina sea utilizada en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilúreas, insulina, repaglinida).

## INTERACCIONES

### Para Glimepirida:

Basado en la experiencia con glimepirida y lo que se conoce de otras sulfonilúreas, las siguientes interacciones se deben considerar:

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

La glimepirida es metabolizada por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Esto se debe tener en cuenta cuando la glimepirida es coadministrada con inductores (por ejemplo, rifampicina) o inhibidores (por ejemplo, fluconazol) del CYP 2C9.

La potenciación del efecto reductor de la glucosa en sangre y, por ende, en algunos casos la hipoglucemia puede ocurrir cuando uno de los siguientes medicamentos es tomado, por ejemplo: insulina y otros antidiabéticos orales; inhibidores ACE; esteroides anabólicos y hormonas sexuales masculinas; cloranfenicol; derivados de cumarina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inhibidores MAO; miconazol; fluconazol; ácido para-aminosalicílico; pentoxifilina (dosis altas, vía parenteral); fenilbutazona; azapropazona; oxifenbutazona; probenecid; quinolonas; salicilatos; sulfpirazona; claritromicina, antibióticos sulfonamida; tetracíclicas; tritocualina; trofosfamida.

El debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre y, por ende niveles de la glucosa elevados pueden ocurrir cuando uno de los siguientes medicamentos son tomados, por ejemplo: acetazolamida; barbitúricos; corticosteroides; diazoxida; diuréticos; epinefrina (adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos; glucagón; laxantes (después del uso prolongado); ácido nicotínico (en altas dosis); estrógenos y progestógenos; fenotiazinas; fenitoina; rifampicina; hormonas tiroideas.

Los antagonistas del receptor H<sub>2</sub>, beta-bloqueadores, clonidina y reserpina pueden conllevar a una potenciación o debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de los medicamentos simpaticolíticos tales como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia se pueden reducir o estar ausentes.

La ingesta de alcohol tanto aguda como crónica puede potenciar o debilitar la acción reductora de la glucosa en sangre de la glimepirida en una manera no predecible.

El efecto de los derivados de la cumarina puede ser potencializado o debilitado.

Los secuestrantes de ácidos biliares como Colesevelam se unen a la glimepirida y reducen su absorción desde el tracto gastrointestinal. No se observó interacción cuando glimepirida fue tomada al menos 4 horas antes del colesevelam. Por lo tanto la glimepirida debe ser administrada al menos 4 horas antes de colesevelam.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

### Para Metformina:

- *Uso concomitante no recomendado:*

Alcohol:

La intoxicación con alcohol está indicada con un mayor riesgo de acidosis láctica, particularmente en el caso de:

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

- Agentes de contraste yodados:

La metformina debe suspenderse antes o durante el procedimiento de imagen y no debe reiniciarse hasta a menos 48 horas después, siempre que se haya reevaluado la función renal y constatar que es estable.

- *Asociaciones que requieren precauciones para uso:*

Algunos medicamentos pueden afectar negativamente a la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos, especialmente diuréticos de bucle. Al iniciar o usar estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal.

Los glucocorticoides (vías sistémicas y locales), beta-2-agonistas, y diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Informar al paciente y realizar monitoreo más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento. Si es necesario, ajustar la dosificación del medicamento antidiabético con el otro medicamento y luego de su suspensión.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la dosificación del medicamento antidiabético con el otro medicamento y luego de su suspensión.

Metformina puede disminuir el efecto anticoagulante de fenprocoumon. Por lo tanto, se

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

recomienda un monitoreo estrecho del INR.

Levotiroxina puede reducir el efecto hipoglicémico de metformina. Se recomienda el monitoreo de los niveles sanguíneos de glucosa, especialmente cuando se inicia o se suspende la terapia con hormona tiroidea, y de ser necesario, la dosis de metformina debe ser ajustada.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés) La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2. La coadministración de metformina con:

- Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.
- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, Isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de metformina y conducir así a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede ser considerado el ajuste de dosis de metformina de acuerdo con la alteración que producen los inhibidores / inductores de OCT sobre la eficacia de metformina.

## REACCIONES ADVERSAS

La siguiente clasificación de CIOMS es utilizada, cuando aplica:

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $<10\%$ ; Poco Común  $\geq 0,1$  y  $<1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $<0,1\%$ ; Muy rara  $<0,01\%$ , Desconocida (no puede ser estimada de los datos disponibles).

- Para Glimpirida y Metformina:

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

El uso de una combinación de ambos componentes, ya sea como una combinación libre o como una combinación fija, está asociado con las mismas características de seguridad como el uso de cada componente por separado.

### - Para Glimepirida:

- Trastornos del Metabolismo y nutrición

Como resultado de la acción reductora de glucosa en sangre de la glimepirida, la hipoglucemia puede ocurrir, la cual puede ser prolongada.

Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen dolor de cabeza, hambre voraz, náuseas, vómito, lasitud, somnolencia, sueño alterado, desasosiego, agresividad, concentración deteriorada, estado de alerta y de reacción alterado, depresión, confusión, trastornos del habla, afasia, trastornos visuales, temblor, parestias, alteraciones sensoriales, mareo, impotencia, pérdida del auto-control, delirios, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de la conciencia hasta e incluyendo coma, respiración superficial y bradicardia.

Además, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden estar presentes tales como sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho, y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de un ataque hipoglicémico severo puede asemejarse al de un accidente cerebro vascular.

Los síntomas casi siempre cesan cuando la hipoglucemia es corregida.

- Trastornos oculares

Especialmente al comienzo del tratamiento, se puede presentar un deterioro visual temporal debido a un cambio en los niveles de glucosa en sangre. La causa es una alteración temporal en la turgencia y por ende en el índice refractivo de los lentes, esto siendo dependiente del nivel de glucosa en sangre.

- Trastornos gastrointestinales

Ocasionalmente, los síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, sensaciones de presión o llenura en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea pueden ocurrir.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

En casos aislados, se puede presentar hepatitis, elevación de los niveles de enzimas hepáticas y/o colestasis e ictericia, lo cual puede progresar a una insuficiencia hepática que amenaza la vida pero puede experimentar regresión después del retiro de la glimepirida.

Disgeusia (frecuencia desconocida)

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Pueden ocurrir cambios en el cuadro sanguíneo: rara vez, trombocitopenia y, en casos aislados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis o pancitopenia se pueden desarrollar. Casos de trombocitopenia severa con recuento plaquetario menor a 10.000 $\mu$ l y púrpura trombocitopénica han sido reportados en la experiencia posmercado (frecuencia desconocida).<sup>1</sup>

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Alopecia (Frecuencia desconocida)

- Trastornos generales

Ocasionalmente, reacciones alérgicas o pseudoalérgicas pueden ocurrir, por ejemplo, en forma de prurito, urticaria o erupciones cutáneas. Dichas reacciones leves pueden desarrollarse en reacciones serias con disnea y una caída en la presión sanguínea, algunas veces progresando a shock. En caso de urticaria, un médico debe ser notificado de inmediato.

En casos aislados, una disminución en la concentración de sodio sérico y vasculitis alérgica o hipersensibilidad de la piel a la luz pueden ocurrir.

- Exploraciones complementarias:

Glimepirida, como todas las sulfonilureas, puede causar *aumento* de peso (frecuencia desconocida).

- Para Metformina:

Los síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito (>10%) son muy comunes: estos ocurren con más frecuencia durante la iniciación de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

prevenir estos síntomas gastrointestinales, se recomienda que la metformina sea tomada en 2 o 3 dosis diarias durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

-Sabor metálico (3%) es común.

-Eritema leve ha sido reportado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de esos efectos es considerada como muy rara (<0,01%).

- Una reducción de la absorción de vitamina B12, con disminución de los niveles séricos ha sido observada en pacientes tratados a largo plazo con metformina y, parece, no tener una significancia clínica (<0,01%). Sin embargo, en la experiencia post marketing, se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12 (frecuencia no conocida). Ver Precauciones.

-Acidosis láctica (0,03 casos/1000 años/ paciente) es muy rara (Ver Sección de Advertencias).

- Anemia hemolítica. (Frecuencia desconocida).

- Reducción del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo. Ver Precauciones. (Frecuencia desconocida).

- Hipomagnesemia en el contexto de diarrea. (Frecuencia desconocida).

- Encefalopatía. (Frecuencia desconocida).

- Fotosensibilidad. (Frecuencia desconocida).

- Trastornos hepato biliares: reportes de anomalías en las pruebas de función hepática y hepatitis que se resuelven tras la suspensión de la metformina.

### SOBREDOSIS

- SIGNOS Y SÍNTOMAS

Para Glimpirida:

La sobredosis aguda como también el tratamiento a largo plazo con una dosis muy alta de glimepirida puede conllevar a una hipoglucemia severa que amenaza la vida.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

- MANEJO

Tan pronto como una sobredosis de glimepirida haya sido descubierta, un médico debe ser notificado sin demora. El paciente debe tomar azúcar de inmediato, si es posible en forma de glucosa, a menos que un médico haya asumido la responsabilidad de tratar la sobredosis.

El monitoreo cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro que el paciente está fuera de peligro. No se debe olvidar que la hipoglucemia puede recurrir después de la recuperación inicial.

El ingreso al hospital puede ser necesario algunas veces, incluso como medida preventiva. En particular, sobredosis significativas y reacciones severas con signos tales como pérdida de conciencia u otros trastornos neurológicos son emergencias médicas y requieren tratamiento inmediato y admisión al hospital.

Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente, una inyección intravenosa de solución de glucosa concentrada está indicada (para adultos comenzando con 40 mL de solución al 20%). Alternativamente en adultos, la administración de glucagón, por ejemplo, en dosis de 0,5 a 1 mg I.V., S.C. o I.M., puede ser considerada.

En particular cuando se trata la hipoglucemia debido a una ingesta accidental de glimepirida en infantes y niños pequeños, la dosis de glucosa administrada debe ser ajustada cuidadosamente en vista de la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa, y debe ser controlada mediante un estrecho monitoreo de la glucosa sanguínea.

Los pacientes que han ingerido cantidades de glimepirida que amenazan la vida requieren desintoxicación (por ejemplo, por lavado gástrico y carbón medicinal).

Después que un reemplazo de glucosa agudo haya sido completado, es usualmente necesario administrar una infusión de glucosa intravenosa en una concentración más baja para garantizar que la hipoglucemia no recurra. El nivel de glucosa en sangre del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente durante al menos 24 horas. En casos severos con curso prolongado, la hipoglucemia, o el peligro de recaer en hipoglucemia, pueden persistir durante varios días.

Para Metformina:

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

La hipoglucemia no ha sido observada con dosis de metformina hasta de 85 g, aunque la acidosis láctica ha ocurrido en esas circunstancias. Una sobredosis alta o riesgos concomitantes de la metformina pueden conllevar a la acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

Puede ocurrir pancreatitis en el contexto de una sobredosis de metformina.

### FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción:

Glimepirida: Tanto en las personas sanas como en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la glimepirida disminuye las concentraciones de glucosa en sangre, principalmente mediante la estimulación de la liberación de insulina de las células pancreáticas beta. Este efecto se basa predominantemente en una respuesta mejorada de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Mientras se logra una reducción equivalente en la glucosa sanguínea, la administración de bajas dosis de glimepirida en animales y voluntarios sanos, causa la liberación de pequeñas cantidades de insulina comparativamente con la glibenclamida. Este factor apunta a la existencia de efectos extrapancreáticos (insulinosensibilizantes e insulinomiméticos) de la glimepirida.

Además, en comparación con otras sulfonilúreas, la glimepirida tiene menos efecto sobre el sistema cardiovascular. Reduce la agregación plaquetaria (datos en animales e *in vitro*) y conduce a una notable reducción en la formación de las placas ateroscleróticas (datos en animales).

Liberación de insulina: como todas las sulfonilúreas, la glimepirida regula la secreción de insulina mediante la interacción con el canal del potasio sensible al ATP en la membrana de la célula beta. A diferencia de otras sulfonilúreas, la glimepirida se liga específicamente a la proteína 65 kDa localizada en la membrana de la célula beta. Esta interacción de la glimepirida con su proteína de enlace determina la probabilidad de que el canal del potasio sensible al ATP se abra o se cierre.

La glimepirida cierra el canal del potasio. Esto induce la despolarización de la célula beta y tiene como resultado la apertura de los canales del calcio sensibles al voltaje y el flujo del calcio hacia el interior de la célula. Finalmente, el incremento en la concentración de calcio intracelular activa la liberación de la insulina a través de la exocitosis.

La glimepirida se asocia con su proteína de enlace y se disocia de ella mucho más rápidamente y, por ende, más frecuentemente que la glibenclamida. Se asume que esta característica, la alta tasa de cambio de glimepirida con la proteína de enlace, es responsable de su pronunciado efecto de sensibilización a la glucosa y de la protección de las células beta de la desensibilización y del agotamiento prematuro.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Efecto insulinosensibilizante: La glimepirida aumenta la acción normal de la insulina sobre la captación de la glucosa periférica (datos en humanos y animales).

Efectos insulinomiméticos: la glimepirida imita la acción de la insulina sobre la captación de la glucosa periférica y la producción hepática de glucosa.

La captación periférica de glucosa se presenta mediante el transporte al interior de los músculos y las células grasas. La glimepirida aumenta directamente el número de moléculas transportadoras de glucosa en la membrana plasmática de los músculos y de las células grasas. El mayor ingreso de glucosa causa una activación de la glicosilfosfatidilinositol fosfolipasa C específica. Como resultado de ello, disminuyen los niveles AMPc celulares, causando una reducción en la actividad de la proteína quinasa A; esto a su vez, resulta en una estimulación del metabolismo de la glucosa.

La glimepirida inhibe la producción hepática de glucosa mediante el incremento de la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato, la cual inhibe la gluconeogénesis.

Efectos sobre la agregación plaquetaria y la formación de placas ateroscleróticas: la glimepirida reduce la agregación plaquetaria *in vitro* e *in vivo*. Este efecto probablemente es el resultado de una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa, la cual es responsable de la formación del tromboxano A, un importante factor endógeno de agregación plaquetaria.

La glimepirida reduce significativamente la formación de las placas ateroscleróticas en los animales. El mecanismo subyacente aún debe ser dilucidado.

Efectos cardiovasculares: a través de los canales del calcio sensibles al ATP (ver anteriormente), las sulfonilúreas también afectan el sistema cardiovascular. En comparación con las sulfonilúreas convencionales, la glimepirida tiene un efecto significativamente menor sobre el sistema cardiovascular (datos en animales). Esto puede explicarse mediante la naturaleza específica de su interacción con la proteína de enlace del canal de potasio sensible al ATP.

- *Características farmacodinámicas*

En personas sanas, la mínima dosis oral efectiva es de aproximadamente 0.6 mg. El efecto de la glimepirida es dependiente de la dosis y reproducible. La respuesta fisiológica al ejercicio físico agudo, es decir, la reducción de la secreción de la insulina, aún está presente bajo la glimepirida.

No hubo diferencia significativa en el efecto, no obstante el fármaco haya sido administrado 30 minutos o inmediatamente antes de una comida. En los pacientes diabéticos, con una dosis única puede lograrse un buen control metabólico durante las 24 horas. Adicionalmente, en un estudio clínico, un buen control metabólico se alcanzó incluso en 12 de 16 pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina de 4 a 79 mL/min).

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Aunque el hidroximetabolito de la glimepirida causó una disminución pequeña pero significativa en la glucosa sérica en personas sanas, contabiliza sólo una mínima parte del efecto total del medicamento.

Terapia combinada con metformina: En pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima de metformina o de glimepirida, la terapia combinada con ambos agentes orales puede ser iniciada. La mejoría en el control metabólico con el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento de cada medicamento en monoterapia ha sido verificada en dos estudios.

Terapia combinada con insulina: en pacientes no controlados adecuadamente con la dosificación máxima de la glimepirida, puede iniciarse la terapia concomitante con insulina. En dos estudios, la combinación logró la misma mejoría en el control metabólico que la insulina por sí sola. Sin embargo, una dosis promedio menor de insulina se requirió en la terapia de combinación.

- *Eficacia Clínica / Estudios Clínicos:*

Un estudio clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico fue realizado para comparar la eficacia y seguridad de la combinación fija de glimepirida/metformina versus la combinación libre de sulfonilúrea y metformina en sujetos Coreanos con diabetes tipo 2. Un total de 209 sujetos con T2DM fueron asignados al azar a un régimen de titulación predefinido de combinación fija (n=105) y libre (n=104) de glimepirida y metformina tomado dos veces al día antes de una comida durante 16 semanas.<sup>3</sup> Las tabletas de combinación fija fueron suministradas como glimepirida 1 mg/metformina 250 mg o glimepirida 2 mg/metformina 500 mg. Las combinaciones libres fueron suministradas como glimepirida 1 mg o glimepirida 2 mg y metformina 250 mg o metformina 500 mg.

El parámetro de eficacia primaria fue el cambio en HbA1c(%) desde el inicio hasta el punto final de cada sujeto. El HbA1c inicial fue de 7,99% en el grupo de combinación fija y 7,88% en el grupo de combinación libre. El HbA1c disminuyó en una media de 1,13% (reducción de media ajustada de 1,09%) en el grupo de combinación fija y media de 1,04% (reducción de media ajustada de 1,08%) en el grupo de combinación libre durante el estudio. La diferencia en el cambio de media ajustada entre los grupos fue de -0,01% y el intervalo de confianza del 95% bilateral correspondiente fue (-0,21%, 0,19%), el cual fue incluido en el intervalo de equivalencia predefinido (-0,5%, +0,5%). Se demostró que las combinaciones fija y libre fueron equivalentes en eficacia.

El cumplimiento fue del 94,6% para el grupo de combinación fija versus 91,4% para el grupo de combinación libre (p=0,1511).

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PIL\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

No se observó diferencia en pacientes con episodios hipoglicémicos entre el grupo de combinación fija versus el grupo de combinación libre (45,5% vs. 41,4%, respectivamente  $p=0,6838$ ).

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación

Los valores de  $C_{max}$  y AUC de un producto de combinación fija (glibeipirida 2 mg y metformina 500 mg tableta) cumplen con los criterios de bioequivalencia cuando son comparados con los valores del producto de combinación libre de glibeipirida 2 mg tableta y metformina 500 mg tableta.

Un estudio de etiqueta abierta, aleatorizado, de 2 periodos, 2 tratamientos, 2 secuencias de dosis única, cruzado fue realizado en 32 sujetos Coreanos sanos (16 hombres y 16 mujeres) bajo condiciones de ayuno para evaluar la bioequivalencia entre una combinación de dosis fija (glibeipirida 2 mg y metformina 500 mg tableta) versus la combinación libre de glibeipirida 2 mg tableta y metformina 500 mg tableta. Había un periodo de lavado de 7 días entre cada periodo de tratamiento.

Parámetros farmacocinéticos:

	Glibeipirida		Metformina	
	Combinación libre	Combinación fija	Combinación libre	Combinación fija
$T_{max}^a$	3,0 [1,0 - 5,0]	1,0 [0,5 - 5,0]	2,0 [0,5 - 4,0]	2,5 [0,5 - 4,0]
$C_{max}$	202 ± 51	205 ± 56	1122 ± 291	1084 ± 305
AUC <sub>0-8</sub>	922 ± 265	903 ± 250	6595 ± 1272	6382 ± 1365
$t_{1/2}$	6,51 ± 2,03	6,94 ± 2,61	5,10 ± 0,93	5,40 ± 1,13

$a$  Los valores son presentados como media de ± SD excepto  $T_{max}$  : mediana [min – max]

La  $C_{max}/D$  y  $AUC_{última}/D$  de glibeipirida con Amaryl<sup>®</sup> M 1/500 mg son equivalentes a los observados con Amaryl<sup>®</sup> M 2/500 mg. La  $C_{max}$  y  $AUC_{última}$  de glibeipirida aumentaron

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

proporcionalmente a medida que la dosis de glimepirida aumentó de 1 mg a 2 mg. Además, ninguna diferencia clínicamente significativa entre el grupo de prueba (Amaryl® M 1/500 mg) y el grupo de referencia (Amaryl® M 2/500 mg) fue observada de diversas evaluaciones de seguridad incluyendo el perfil de eventos adversos.

Un estudio abierto, aleatorizado, de dosis única, dos tratamientos cruzado en condiciones de ayuno fue realizado en 32 sujetos sanos para evaluar la proporcionalidad de la dosis de glimepirida entre Amaryl® M 1/500 mg y Amaryl® M 2/500 mg (tableta de combinación fija de glimepirida-metformina). Los sujetos recibieron una dosis única oral de Amaryl® M 1/500 mg como medicamento de prueba, y Amaryl® M 2/500 mg como medicamento de referencia. Había un periodo de lavado de 7 días entre cada periodo de tratamiento. Muestras de sangre fueron recolectadas en puntos de tiempo especificados durante 24 horas y el plasma fue examinado para glimepirida. Para el análisis estadístico, la  $C_{max}$  y  $AUC_{0-última}$  fueron normalizadas a la dosis:  $C_{max}/Dosis$  y  $AUC_{0-último}/Dosis$ . Los cálculos de punto de las razones de la media geométrica de Prueba/Referencia para log-transformado de  $C_{max}/Dosis$  y  $AUC_{última}/Dosis$  de glimepirida e intervalo de confianza del 90% fueron estimados.

Tabla: Parámetros farmacocinéticos normalizados a la dosis

Parámetros (normalizados a la dosis)	Prueba: Amaryl® M 1/500 Glimepirida 1 mg	Referencia: Amaryl® M 2/500 Glimepirida 2 mg	Cálculo de punto de Diferencia de Log-transformado (Intervalo de Confianza del 90%)	Razón (Intervalo de Confianza del 90%)
$C_{max}/Dosis$ ( $\mu g/L/mg$ )	5,07 $\pm$ 0,34 <sup>1)</sup>	4,96 $\pm$ 0,33 <sup>1)</sup>	0,1014 (0,0099-0,1930)	1,11 (1,01-1,21)
$AUC_{última}/Dosis$ ( $\mu g.h/L/mg$ )	6,48 $\pm$ 0,33 <sup>1)</sup>	6,41 $\pm$ 0,33 <sup>1)</sup>	0,0627 (-0,0141-0,1395)	1,06 (0,99-1,15)

1) Media  $\pm$  SD de valores log-transformados  
2) Razones de medias geométricas, grupo de dosificación de glimepirida 1 mg / grupo de dosificación de 2 mg

La biodisponibilidad absoluta de la glimepirida es completa. La ingesta de comida no tiene influencia relevante sobre la absorción. Las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) son alcanzadas aproximadamente 2.5 horas después de la ingesta oral (309 ng/mL durante una

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

dosificación múltiple de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y tanto la  $C_{max}$  como el AUC (área bajo la curva tiempo/concentración). La glimepirida tiene un volumen de distribución muy bajo (aproximadamente 8.8 litros), lo cual es aproximadamente igual al espacio de distribución de albúmina, a un enlace alto de proteínas (>99%) y a una baja depuración (aproximadamente 48 mL/min). La vida media promedio dominante en suero, la cual es de relevancia para las concentraciones séricas bajo condiciones de múltiples dosis, es cercana a las 5-8 horas. Después de altas dosis, se notaron vidas medias ligeramente mayores.

Después de una dosis única de glimepirida radiomarcada, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. En la orina no se detectó sustancia sin cambio. Dos metabolitos — muy probablemente resultantes del metabolismo hepático (la mayor enzima es CYP2C9) — se identificaron tanto en la orina como en las heces: el derivado hidroxilo y el derivado carboxilo. Después de la administración oral de la glimepirida, las vidas medias terminales de estos metabolitos fueron 3 a 6 y 5 a 6 horas, respectivamente.

La comparación de una dosis única y de múltiples dosis no reveló diferencias significativas en la farmacocinética, y la variabilidad interindividual fue muy baja. No hubo acumulación relevante.

La farmacocinética fue similar en hombres y en mujeres, así como en los pacientes jóvenes y en los ancianos (mayores de 65 años de edad).

En un estudio de dosis única, abierto desarrollado en 15 pacientes con deterioro renal, fue administrado glimepirida (3mg) a 3 grupos de pacientes con diferentes medias de depuración de creatinina (Dcr); (Grupo I, Dcr = 77.7 mL/min, n = 5), (Grupo II, Dcr = 27.4 mL/min, n = 3), y (Grupo III, Dcr = 9.4 mL/min, n = 7). Se encontró que glimepirida fue bien tolerada en los 3 grupos.

En pacientes con baja depuración de creatinina, hubo una tendencia a que se aumentara la depuración de la glimepirida y se disminuyeran las concentraciones séricas promedio, lo más probablemente resultante de una eliminación más rápida debida al menor enlace con las proteínas. La eliminación renal de los dos metabolitos se deterioró.

Resultados de estudios de valoración de múltiples dosis desarrollados en 16 pacientes diabéticos no insulino-dependientes, con deterioro renal, usando dosis entre 1 – 8 mg diarios por 3 meses fueron consistentes con los resultados observados después de una dosis única. Todos los pacientes con una depuración de creatinina menor a 22 mL/min tuvieron un adecuado control de sus glucemias con un régimen de dosificación de solo 1 mg diario. En general, en tales pacientes no se debe asumir un riesgo adicional de acumulación.

Se desconoce si glimepirida es dializable.

La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos posterior a cirugía del conducto biliar fue similar a la de las personas sanas.

En animales, la glimepirida es excretada en la leche materna.

- Pacientes pediátricos:

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208015

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015



## INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Un estudio evaluó la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de 1 mg en una sola dosis de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (edades entre 10 y 17 años) con diabetes tipo 2 mostró una media de ABC,  $C_{max}$  y  $T_{1/2}$  similar a lo observado previamente en adultos.

Metformina: la metformina se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza una biodisponibilidad del 50 % al 60%, su administración concomitante con los alimentos o la glimepirida no afecta el área bajo la curva. La metformina no sufre biotransformación relevante, no se une a las proteínas plasmáticas y se elimina de forma inalterada por vía renal (90%) como resultado de la secreción tubular, con una vida media de eliminación plasmática de 1.5 a 6.2 horas, y una vida media de eliminación sanguínea de 19.8 horas, ya que se distribuye al compartimento eritrocitario. El volumen de distribución es de 1951.7L. La metformina se remueve de forma efectiva con la hemodiálisis.

### ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura inferior de 30°C.

### PRESENTACIONES:

Amaryl<sup>®</sup> M 1 mg/250mg -Reg. San. INVIMA 2007M-0007465, Caja x 10 y x 30 tabletas

Amaryl<sup>®</sup> M 2 mg/500mg -Reg. San. INVIMA 2007M-0007466, Caja x 10 y x 30 tabletas

Amaryl M 1 mg/500mg -Reg. San. INVIMA 2009M-0009091, Caja x 16 y 32 tabletas.

Amaryl M 2mg/1000mg -Reg. San. INVIMA 2009M-0009092 Caja x 16 y 32 tabletas.

Amaryl M 4mg/1000mg -Reg. San. INVIMA 2009M-0009093 Caja x 16 y 32 tabletas.

### REFERENCIA

CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016

CCDS V08 de 23 Junio 2016

Resolución 2018036962 de 28/08/2018.

Leyenda lactosa: INVIMA SEMPB Acta 6 de 2015 num 3.4.3

### REVISIÓN LOCAL:

Diciembre 2020.

PI: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208012  
Annotated: VV-LBL-0208013

PIL ASOCIADO: CO\_AMARYL M\_COMP REC\_2MG+500MG\_PI\_L  
Clean: VV-LBL-0208014  
Annotated: VV-LBL-0208015

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

## Amaryl<sup>®</sup> M

Glimepirida / Metformina clorhidrato

**Tableta cubierta con película**

### FÓRMULA:

- **Ingrediente activo:**

#### **Glimepirida/Metformina**

Cada tableta recubierta con película de Amaryl<sup>®</sup> M 2 mg/500mg contiene: Glimepirida 2mg, Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes c.s.p.

Cada tableta recubierta con película de Amaryl<sup>®</sup> M 1 mg/500mg contiene: Glimepirida 1mg, Metformina clorhidrato 500 mg. Excipientes c.s.p.

Cada tableta recubierta con película de Amaryl<sup>®</sup> M 2mg/1000mg contiene: Glimepirida 2mg, Metformina clorhidrato 1000 mg. Excipientes c.s.p. El tracto diametral en uno de los lados no está diseñado para dividir el comprimido.

Cada tableta recubierta con película de Amaryl<sup>®</sup> M 4mg/1000mg contiene: Glimepirida 4mg, Metformina clorhidrato 1000 mg. Excipientes c.s.p. El tracto diametral en uno de los lados no está diseñado para dividir el comprimido.

- **Clase terapéutica:**

Glimepiride: Antidiabético - Sulfonilúrea.

Metformina: Antidiabético - Biguanida.

Código ATC: A10BD02

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

## INDICACIONES:

### Para glimepirida y metformina:

Como terapia adjunta a la dieta y al ejercicio en pacientes con Diabetes Tipo 2.

- En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no resulte en un adecuado control glucémico.
- En reemplazo de la terapia con la combinación no fija de metformina y glimepirida

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### GENERAL

En principio, la dosificación de Amaryl<sup>®</sup> M es regida por el nivel de glucosa deseado. La dosis de Amaryl<sup>®</sup> M debe ser la más baja que sea suficiente para alcanzar el control metabólico deseado.

Durante el tratamiento con Amaryl<sup>®</sup> M, los niveles de glucosa en sangre y orina deben ser medidos regularmente. Además, se recomienda la realización de determinaciones de las proporciones de hemoglobina glucosilada.

Errores, como por ejemplo olvido de una dosis, nunca debe ser corregido al tomar subsecuentemente una dosis mayor.

Mediciones para manejar esos errores (en particular el olvido de una dosis o saltarse una comida) o situaciones donde una dosis no se puede tomar a la hora prescrita se debe discutir y acordar de antemano entre el médico y el paciente.

Debido a que la mejoría en el control de la diabetes está, en sí, asociado con una sensibilidad a la insulina más alta, los requerimientos de glimepirida pueden bajar a medida que continúa el tratamiento. Para evitar la hipoglucemia, una reducción o la interrupción oportuna de la dosis de la terapia con Amaryl<sup>®</sup> M debe ser considerada.

Amaryl<sup>®</sup> M debe ser administrado una o dos veces al día durante las comidas.

La dosis máxima de metformina por administración es de 1000 mg.

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

La dosis más alta recomendada por día debe ser 8 mg de glimepirida y 2000 mg de metformina.

Las dosis diarias de glimepirida de más de 6 mg son más efectivas solamente en una minoría de pacientes.

Con el fin de evitar la hipoglucemia, la dosis de inicio de Amaryl<sup>®</sup> M no debe exceder las dosis diarias de glimepirida o metformina que ya se están tomando.

Cuando se cambia de una terapia de combinación de glimepirida más metformina como tabletas por separado, el Amaryl<sup>®</sup> M debe ser administrado en base a la dosificación que se está tomando actualmente.

Titulación:

La dosis diaria debe ser titulada, basada en el control glucémico, en incrementos de 1 tableta solamente, correspondiente a la concentración más baja (en caso que varias concentraciones se encuentren disponibles).

- Duración del tratamiento

El tratamiento con Amaryl<sup>®</sup> M es normalmente una terapia a largo plazo.

## **POBLACIONES ESPECIALES**

*Niños:*

Los datos son insuficientes para recomendar el uso de Amaryl<sup>®</sup> M en población pediátrica.

*Ancianos*

*Daño Hepático*

Insuficiencia Renal:

Una TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina y al menos una vez al año. En pacientes con mayor riesgo de progresión de la insuficiencia renal y en los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia, p. ej. cada 3-6 meses.

La dosis diaria máxima de metformina debe dividirse preferiblemente en 2-3 dosis diarias. Los factores que pueden aumentar el riesgo de acidosis láctica (ver “Advertencias”) deben ser revisados antes de considerar la iniciación de metformina en pacientes con TFG <60 mL / min.

sanofi~aventis	Glimepirida + Metformina
<b>Información para prescribir</b>	<b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b> <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b>
	<b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b>

Si no se dispone de una concentración adecuada de Amaryl® M, se deben utilizar monocomponentes individuales en lugar de la combinación de dosis fija

mL/min	Metformina	Glimepirida
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg La reducción de la dosis se puede considerar en relación con la disminución de la función renal	La dosis máxima recomendada al día debe ser de 8 mg de glimepirida
45-59	La dosis diaria máxima es de 2000 mg La dosis inicial es de un máximo de la mitad de la dosis máxima.	
30-44	La dosis diaria máxima es de 1000 mg. La dosis inicial es de un máximo de la mitad de la dosis máxima	
<30	La metformina está contraindicada	El cambio a la insulina se indica entre otras cosas para lograr un óptimo control metabólico

## CONTRAINDICACIONES

### *Para Glimepirida:*

- En pacientes con hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas, otras sulfonamidas, o cualquier otro excipiente de Amaryl® M.
- En mujeres embarazadas.
- En mujeres durante el periodo de lactancia
- Trastornos gastrointestinales incluidos diarrea y vómito.
- Diabetes insulino dependiente, cetonemia diabética ó pre-coma diabético.
- Ninguna experiencia ha sido obtenida con relación al uso de la glimepirida en pacientes con deterioro severo de la función hepática y en pacientes en diálisis. En pacientes con deterioro severo de la función hepática, el cambio a insulina está indicado, en particular para alcanzar el control metabólico óptimo.

### *Para Metformina:*

- Hipersensibilidad a la metformina, biguanidas, o cualquiera de los excipientes.

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

- Diabetes insulino dependiente, cetonemia diabética, cualquier tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, cetoacidosis diabética o precoma diabético.)
- Disfunción renal severa, (TFG <30 mL/min). Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal tales como:
  - Deshidratación
  - Infección severa
  - Shock
  - Administración intravascular de agentes de contraste yodados (ver la Sección Advertencias y Precauciones.)
- Condiciones agudas o crónicas que pueden causar hipoxia de tejidos tales como:
  - Insuficiencia cardíaca
  - Insuficiencia respiratoria, disfunción pulmonar grave.
  - Infarto de miocardio reciente
  - Shock
- Insuficiencia hepática.
- Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo.
- Lactancia.
- Trastornos gastrointestinales incluidos diarrea y vómito.

## ADVERTENCIAS

### Para Glimepirida:

En situaciones de estrés excepcionales (por ejemplo, trauma, cirugía, infecciones febriles), la regulación de la glucosa en sangre se puede deteriorar, y un cambio temporal a la insulina puede ser necesario para mantener el buen control metabólico.

### Para Metformina:

- Acidosis láctica

La acumulación de metformina ocurre cuando empeora agudamente la función renal y aumenta el riesgo de acidosis láctica..

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

En caso de deshidratación (diarrea o vómitos severos, fiebre o disminución de la ingesta de líquidos), se debe suspender temporalmente la metformina y se recomienda el contacto con un profesional de la salud.

Los medicamentos que pueden afectar gravemente la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE) deben iniciarse con precaución en los pacientes tratados con metformina. Otros factores de riesgo asociados a la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, diabetes controlada inadecuadamente, cetosis, ayuno prolongado y cualquier condición asociada con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica (ver Contraindicaciones e Interacciones)

Diagnóstico:

Los pacientes y / o cuidadores deben ser informados del riesgo de acidosis láctica.

En caso de síntomas sospechosos, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar atención médica inmediata.

Los hallazgos de pruebas de laboratorio diagnósticas son pH sanguíneo (< 7,35), disminuido, niveles plasmáticos de lactato aumentado > 5 mmol/L, y una brecha aniónica y relación de lactato/piruvato aumentados.

- **Función renal**

La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y regularmente después (ver Posología y Administración).

La metformina está contraindicada en pacientes con TFG <30 ml / min y debe interrumpirse temporalmente en presencia de afecciones que alteran la función renal, véase la Sección Contraindicaciones.

La disminución de la función renal en sujetos ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial precaución en situaciones en las que la función renal se vea afectada, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento con diuréticos y al iniciar el tratamiento con AINE.

- **Administración del agente de contraste yodado**

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

La administración intravascular de agentes de contraste yodados conduce a un contraste que induce nefropatía, dando lugar a acumulaciones de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La metformina debe interrumpirse antes o en el momento de los procedimientos de imagen y no debe reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre y cuando se haya reevaluado la función renal y se haya demostrado que es estable, véase Dosis y administración e Interacciones.

- Cirugía

La metformina debe interrumpirse en el momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La terapia puede reiniciarse no antes de las 48 horas posteriores a la cirugía y la reanudación de la nutrición oral y siempre que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado estable.

#### PRECAUCIONES:

##### Para Glimepirida:

Se necesita una vigilancia estrecha durante las primeras semanas de tratamiento a causa del posible aumento del riesgo de hipoglucemia.

Los factores que favorecen un riesgo de hipoglucemia incluyen:

- Paciente no dispuesto o incapaz de cooperar (más frecuente en los ancianos)
- Desnutrición, irregularidad en los horarios de las comidas, omisión de comidas
- Desequilibrio entre la actividad física y la ingestión de carbohidratos
- Alteraciones de la dieta
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas
- Deterioro de la función renal
- Deterioro severo de la función hepática
- Sobredosificación con glimepirida
- Ciertos trastornos descompensados del sistema endocrino (p.ej., trastornos de la función tiroidea y de la hipófisis anterior o insuficiencia de la corteza suprarrenal) que afectan metabolismo de los carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia.
- Administración concomitante de algunos otros medicamentos. (Ver sección interacciones).
- Tratamiento con glimepirida en ausencia de cualquier indicación

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

Si existe algún factor de riesgo de hipoglucemia, se puede requerir un ajuste de dosis de Glimepirida o del tratamiento completo. Esto también aplica siempre que ocurran enfermedades durante la terapia o cambios en el estilo de vida del paciente.

Esos síntomas de hipoglucemia que reflejan la contrarregulación adrenérgica del organismo (ver Sección de Reacciones Adversas) pueden ser más leves o estar ausentes donde la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, en las personas de avanzada edad, y donde existe una neuropatía autonómica o donde el paciente está recibiendo tratamiento concurrente con beta bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina u otros medicamentos simpaticolíticos.

La hipoglucemia casi siempre puede ser controlada rápidamente por la ingesta inmediata de carbohidratos (glucosa o azúcar).

A pesar de las medidas inicialmente exitosas, se sabe por otras sulfonilureas que la hipoglucemia puede recurrir. . Por lo tanto, los pacientes deben permanecer bajo observación cuidadosa.

La hipoglucemia severa requiere tratamiento inmediato adicional y seguimiento por un médico y, en algunas circunstancias, cuidado hospitalario.

El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD con agentes sulfonilúrea puede conllevar a anemia hemolítica. Debido a que la glimepirida pertenece a la clase de agentes sulfonilúrea, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y se debe considerar una alternativa que no contenga sulfonilúreas.

*Para Metformina:*

Para pacientes con hipotiroidismo se recomienda realizar un control continuo de los niveles de la Hormona Tiroestimulante (TSH).

Una disminución de los niveles séricos de vitamina B12 han sido asociados con la administración prolongada de Metformina, lo cual puede ocasionar Neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de Vitamina B12.

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

*Otras precauciones:*

- Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta energética restringida.
- Las pruebas de laboratorio usual para el monitoreo de diabetes se deben realizar periódicamente.
- La metformina sola nunca produce hipoglucemia, aunque se recomienda precaución cuando es utilizada en combinación con insulina o sulfonilúreas.

**INTERACCIONES**

Para Glimepirida:

Basado en la experiencia con glimepirida y lo que se conoce de otras sulfonilúreas, las siguientes interacciones se deben considerar:

La glimepirida es metabolizada por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Esto se debe tener en cuenta cuando la glimepirida es coadministrada con inductores (por ejemplo, rifampicina) o inhibidores (por ejemplo, fluconazol) del CYP 2C9.

La potenciación del efecto reductor de la glucosa en sangre y, por ende, en algunos casos la hipoglucemia puede ocurrir cuando uno de los siguientes medicamentos es tomado, por ejemplo: insulina y otros antidiabéticos orales; inhibidores ACE; esteroides anabólicos y hormonas sexuales masculinas; cloranfenicol; derivados de cumarina; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inhibidores MAO; miconazol; fluconazol; ácido para-aminosalicílico; pentoxifilina (dosis altas, vía parenteral); fenilbutazona; azapropazona; oxifenbutazona; probenecid; quinolonas; salicilatos; sulfpirazona; claritromicina, antibióticos sulfonamida; tetracíclicas; tritocualina; trofosfamida.

El debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre y, por ende niveles de la glucosa elevados pueden ocurrir cuando uno de los siguientes medicamentos son tomados, por ejemplo: acetazolamida; barbitúricos; corticosteroides; diazoxida; diuréticos; epinefrina (adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos; glucagón; laxantes (después del uso prolongado); ácido nicotínico (en altas dosis); estrógenos y progestógenos; fenotiazinas; fenitoina; rifampicina; hormonas tiroideas,

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

Los antagonistas del receptor H2, beta-bloqueadores, clonidina y reserpina pueden conllevar a una potenciación o debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de los medicamentos simpaticolíticos tales como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia se pueden reducir o estar ausentes.

La ingesta de alcohol tanto aguda como crónica puede potenciar o debilitar la acción reductora de la glucosa en sangre de la glimepirida en una manera no predecible.

El efecto de los derivados de la cumarina pueden ser potencializados o debilitados.

Secuestrante de ácidos biliares: Colesevelam se une a la glimepirida y reduce la absorción de glimepirida en el tracto gastrointestinal. No se observó ninguna interacción cuando la glimepirida fue tomada al menos 4 horas antes del colesevelam. Por lo tanto la glimepirida debe administrarse al menos 4 horas antes de colesevelam.

Para Metformina:

*Uso concomitante no recomendado*

Alcohol:

La intoxicación con alcohol está indicada con un mayor riesgo de acidosis láctica particularmente en el caso de:

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Agentes de contraste yodados:

- Metformina debe suspenderse antes o durante el procedimiento de imagen y no debe reiniciarse hasta al menos 48 horas después, siempre que se haya reevaluado la función renal y constatar que es estable (ver Dosificación y Administración, Advertencias y Precauciones).

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

*Combinaciones que requieren precauciones para uso:*

Algunos medicamentos pueden afectar negativamente a la función renal, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, p. AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX) II, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II y diuréticos, especialmente diuréticos de bucle. Al iniciar o usar estos productos en combinación con metformina, es necesario un estrecho control de la función renal.

Los glucocorticoides (vías sistémicas y locales), beta-2-agonistas, y diuréticos tienen actividad hiperglucémica intrínseca. Informar al paciente y realizar monitoreo más frecuente de la glucosa en sangre, especialmente al comienzo del tratamiento. Si es necesario, ajustar la dosificación del medicamento antidiabético con el otro medicamento y luego de su suspensión.

Los inhibidores ACE pueden disminuir los niveles de glucosa en sangre. Si es necesario, ajustar la dosificación del medicamento antidiabético con el otro medicamento y luego de su suspensión.

Metformina puede disminuir el efecto anticoagulante de fenprocoumon. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo estrecho del INR.

Levotiroxina puede reducir el efecto hipoglucémico de metformina. Se recomienda el monitoreo de los niveles sanguíneos de glucosa, especialmente cuando se inicia o se suspende la terapia con hormona tiroidea, y de ser necesario, la dosis de metformina debe ser ajustada.

Transportadores de cationes orgánicos (OCT por sus siglas en inglés)

La metformina es un sustrato de ambos transportadores OCT1 y OCT2.

La coadministración de metformina con

- Los inhibidores de OCT1 (como el verapamilo) pueden reducir la eficacia de la metformina.
- Los inductores de OCT1 (como la rifampicina) pueden aumentar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

- Los inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanib, Isavuconazol) puede disminuir la eliminación renal de metformina y conducir así a un aumento de la concentración plasmática de metformina.
- Los inhibidores de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) pueden alterar la eficacia y la eliminación renal de la metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos son coadministrados con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede ser considerado el ajuste de dosis de metformina de acuerdo con la alteración que producen los inhibidores / inductores de OCT sobre la eficacia de metformina.

#### EMBARAZO:

##### Para Glimepirida:

Este medicamento no se debe tomar durante el embarazo. De lo contrario, existe el riesgo de causar daño al feto. La paciente que está o planea quedar embarazada tiene que informar de este hecho a su médico. Se recomienda que estas pacientes cambien su tratamiento a insulina.

##### Para Metformina:

Hasta la fecha, no hay datos epidemiológicos relevantes disponibles. Los estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo prenatal.

Cuando la paciente planea quedar embarazada y durante el embarazo, la diabetes no debe ser tratada con metformina sino que se debe utilizar la insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre, lo más cerca de lo normal, como sea posible con el fin de reducir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles de glucosa en sangre anormales.

#### LACTANCIA

##### Para glimepirida:

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

A fin de evitar la posible ingestión con la leche materna y las posibles lesiones del niño, las mujeres que amamantan no deberán tomar este fármaco. De ser necesario, la paciente deberá cambiarse a insulina, o dejar de amamantar.

Para Metformina:

La metformina es excretada en la leche de ratas lactando. Datos similares no se encuentran disponibles en humanos y se debe tomar una decisión de sí discontinuar la lactancia o discontinuar la metformina, teniendo en cuenta la importancia del compuesto para la madre.

CONDUCIR UN VEHÍCULO O REALIZAR OTRAS TAREAS PELIGROSAS

Para Glimepirida:

El estado de alerta y reacciones se pueden alterar debido a la hipoglucemia o hiperglucemia, especialmente cuando se comienza o después de alterar el tratamiento o cuando la glimepirida no es tomada regularmente. Por ejemplo, esto puede afectar la capacidad de conducir u operar maquinaria.

Para Metformina:

La monoterapia de metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto no tiene efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Sin embargo, los pacientes deben ser alertados del riesgo de hipoglucemia cuando la metformina sea utilizada en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilúreas, insulina, repaglinida).

REACCIONES ADVERSAS

La siguiente clasificación de CIOMS es utilizada, cuando aplica:

Muy común  $\geq 10\%$ ; Común  $\geq 1$  y  $<10\%$ ; Poco Común  $\geq 0,1$  y  $<1\%$ ; Rara  $\geq 0,01$  y  $<0,1\%$ ; Muy rara  $<0,01\%$ , Desconocida (no puede ser estimada de los datos disponibles).

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

- Para Glimepirida y Metformina:

El uso de una combinación de ambos componentes, ya sea como una combinación libre o como una combinación fija, está asociado con las mismas características de seguridad como el uso de cada componente por separado.

- - Para Glimepirida:

- Trastornos del Metabolismo y nutrición

Como resultado de la acción reductora de glucosa en sangre de la glimepirida, la hipoglucemia puede ocurrir, la cual puede ser prolongada.

Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen dolor de cabeza, hambre voraz, náuseas, vómito, lasitud, somnolencia, sueño alterado, desasosiego, agresividad, concentración deteriorada, estado de alerta y de reacción alterado, depresión, confusión, trastornos del habla, afasia, trastornos visuales, temblor, parestias, alteraciones sensoriales, mareo, impotencia, pérdida del auto-control, delirios, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de la conciencia hasta e incluyendo coma, respiración superficial y bradicardia.

Además, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden estar presentes tales como sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho, y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de un ataque hipoglicémico severo puede asemejarse al de un accidente cerebro vascular.

Los síntomas casi siempre cesan cuando la hipoglucemia es corregida.

- Trastornos oculares

Especialmente al comienzo del tratamiento, se puede presentar un deterioro visual temporal debido a un cambio en los niveles de glucosa en sangre. La causa es una alteración temporal en la turgencia y por ende en el índice refractivo de los lentes, esto siendo dependiente del nivel de glucosa en sangre.

- Trastornos gastrointestinales

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

Ocasionalmente, los síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, sensaciones de presión o llenura en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea pueden ocurrir.

En casos aislados, se puede presentar hepatitis, elevación de los niveles de enzimas hepáticas y/o colestasis e ictericia, lo cual puede progresar a una insuficiencia hepática que amenaza la vida pero puede experimentar regresión después del retiro de la glimepirida.

Disgeusia (frecuencia desconocida)

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Pueden ocurrir cambios en el cuadro sanguíneo: rara vez, trombocitopenia y, en casos aislados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis o pancitopenia se pueden desarrollar. Casos de trombocitopenia severa con recuento plaquetario menor a 10.000 $\mu$ l y púrpura trombocitopénica han sido reportados en la experiencia posmercado (frecuencia desconocida).<sup>1</sup>

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Alopecia (Frecuencia desconocida)

- Trastornos generales

Ocasionalmente, reacciones alérgicas o pseudoalérgicas pueden ocurrir, por ejemplo, en forma de prurito, urticaria o erupciones cutáneas. Dichas reacciones leves pueden desarrollarse en reacciones serias con disnea y una caída en la presión sanguínea, algunas veces progresando a shock. En caso de urticaria, un médico debe ser notificado de inmediato.

En casos aislados, una disminución en la concentración de sodio sérico y vasculitis alérgica o hipersensibilidad de la piel a la luz pueden ocurrir.

- Exploraciones complementarias:

Glimepirida, como todas las sulfonilureas, puede causar *aumento* de peso (frecuencia desconocida).

- Para Metformina:

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

Los síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito (>10%) son muy comunes: estos ocurren con más frecuencia durante la iniciación de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenir estos síntomas gastrointestinales, se recomienda que la metformina sea tomada en 2 o 3 dosis diarias durante o después de las comidas. Un aumento gradual de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

-Sabor metálico (3%) es común.

-Eritema leve ha sido reportado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de esos efectos es considerada como muy rara (<0,01%).

- Una reducción de la absorción de vitamina B12, con disminución de los niveles séricos ha sido observada en pacientes tratados a largo plazo con metformina y, parece, no tener una significancia clínica (<0,01%). Sin embargo, en la experiencia post marketing, se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12 (frecuencia desconocida). Ver Precauciones.

-Acidosis láctica (0,03 casos/1000 años/ paciente) es muy rara (Ver Sección de Advertencias).

- Anemia hemolítica. (Frecuencia desconocida).

- Reducción del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo. Ver Precauciones. (Frecuencia desconocida).

- Hipomagnesemia en el contexto de diarrea. (Frecuencia desconocida).

- Encefalopatía. (Frecuencia desconocida).

- Fotosensibilidad. (Frecuencia desconocida).

-Trastornos hepato biliares: reportes de anomalías en las pruebas de función hepática y hepatitis que se resuelven tras la suspensión de la metformina.

## SOBREDOSIS

- SIGNOS Y SÍNTOMAS

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

Para Glimepirida:

La sobredosis aguda como también el tratamiento a largo plazo con una dosis muy alta de glimepirida puede conllevar a una hipoglucemia severa que amenaza la vida.

- MANEJO

Tan pronto como una sobredosis de glimepirida haya sido descubierta, un médico debe ser notificado sin demora. El paciente debe tomar azúcar de inmediato, si es posible en forma de glucosa, a menos que un médico haya asumido la responsabilidad de tratar la sobredosis.

El monitoreo cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro que el paciente está fuera de peligro. No se debe olvidar que la hipoglucemia puede recurrir después de la recuperación inicial.

El ingreso al hospital puede ser necesario algunas veces, incluso como medida preventiva. En particular, sobredosis significativas y reacciones severas con signos tales como pérdida de conciencia u otros trastornos neurológicos son emergencias médicas y requieren tratamiento inmediato y admisión al hospital.

Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente, una inyección intravenosa de solución de glucosa concentrada está indicada (para adultos comenzando con 40 mL de solución al 20%). Alternativamente en adultos, la administración de glucagón, por ejemplo, en dosis de 0,5 a 1 mg I.V., S.C. o I.M., puede ser considerada.

En particular cuando se trata la hipoglucemia debido a una ingesta accidental de glimepirida en infantes y niños pequeños, la dosis de glucosa administrada debe ser ajustada cuidadosamente en vista de la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa, y debe ser controlada mediante un estrecho monitoreo de la glucosa sanguínea.

Los pacientes que han ingerido cantidades de glimepirida que amenazan la vida requieren desintoxicación (por ejemplo, por lavado gástrico y carbón medicinal).

Después que un reemplazo de glucosa agudo haya sido completado, es usualmente necesario administrar una infusión de glucosa intravenosa en una concentración más baja para garantizar que la hipoglucemia no recurra. El nivel de glucosa en sangre del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente durante al menos 24 horas. En casos severos con

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

curso prolongado, la hipoglucemia, o el peligro de recaer en hipoglucemia, pueden persistir durante varios días.

Para Metformina:

La hipoglucemia no ha sido observada con dosis de metformina hasta de 85 g, aunque la acidosis láctica ha ocurrido en esas circunstancias. Una sobredosis alta o riesgos concomitantes de la metformina pueden conllevar a la acidosis láctica. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en el hospital. El método más efectivo para eliminar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

Puede ocurrir pancreatitis en el contexto de una sobredosis de metformina.

**FARMACODINAMIA**

Mecanismo de acción:

Glimepirida: Tanto en las personas sanas como en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la glimepirida disminuye las concentraciones de glucosa en sangre, principalmente mediante la estimulación de la liberación de insulina de las células pancreáticas beta. Este efecto se basa predominantemente en una respuesta mejorada de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Mientras se logra una reducción equivalente en la glucosa sanguínea, la administración de bajas dosis de glimepirida en animales y voluntarios sanos, causa la liberación de pequeñas cantidades de insulina comparativamente con la glibenclamida. Este factor apunta a la existencia de efectos extrapancreáticos (insulinosensibilizantes e insulinomiméticos) de la glimepirida.

Además, en comparación con otras sulfonilúreas, la glimepirida tiene menos efecto sobre el sistema cardiovascular. Reduce la agregación plaquetaria (datos en animales e *in vitro*) y conduce a una notable reducción en la formación de las placas ateroscleróticas (datos en animales).

Liberación de insulina: como todas las sulfonilúreas, la glimepirida regula la secreción de insulina mediante la interacción con el canal del potasio sensible al ATP en la membrana de la célula beta. A diferencia de otras sulfonilúreas, la glimepirida se liga específicamente a la proteína 65 kDa localizada en la membrana de la célula beta. Esta interacción de la glimepirida con su proteína de enlace determina la probabilidad de que el canal del potasio sensible al ATP se abra o se cierre.

La glimepirida cierra el canal del potasio. Esto induce la despolarización de la célula beta y tiene como resultado la apertura de los canales del calcio sensibles al voltaje y el flujo del calcio hacia el interior de la célula. Finalmente, el incremento en la concentración de calcio intracelular activa la liberación de la insulina a través de la exocitosis.

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b>  <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

La glimepirida se asocia con su proteína de enlace y se disocia de ella mucho más rápidamente y, por ende, más frecuentemente que la glibenclamida. Se asume que esta característica, la alta tasa de cambio de glimepirida con la proteína de enlace, es responsable de su pronunciado efecto de sensibilización a la glucosa y de la protección de las células beta de la desensibilización y del agotamiento prematuro.

Efecto insulinosensibilizante: La glimepirida aumenta la acción normal de la insulina sobre la captación de la glucosa periférica (datos en humanos y animales).

Efectos insulinomiméticos: la glimepirida imita la acción de la insulina sobre la captación de la glucosa periférica y la producción hepática de glucosa.

La captación periférica de glucosa se presenta mediante el transporte al interior de los músculos y las células grasas. La glimepirida aumenta directamente el número de moléculas transportadoras de glucosa en la membrana plasmática de los músculos y de las células grasas. El mayor ingreso de glucosa causa una activación de la glicosilfosfatidilinositol fosfolipasa C específica. Como resultado de ello, disminuyen los niveles AMPc celulares, causando una reducción en la actividad de la proteína quinasa A; esto a su vez, resulta en una estimulación del metabolismo de la glucosa.

La glimepirida inhibe la producción hepática de glucosa mediante el incremento de la concentración de fructosa-2,6-bisfosfato, la cual inhibe la gluconeogénesis.

Efectos sobre la agregación plaquetaria y la formación de placas ateroscleróticas: la glimepirida reduce la agregación plaquetaria *in vitro* e *in vivo*. Este efecto probablemente es el resultado de una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa, la cual es responsable de la formación del tromboxano A, un importante factor endógeno de agregación plaquetaria.

La glimepirida reduce significativamente la formación de las placas ateroscleróticas en los animales. El mecanismo subyacente aún debe ser dilucidado.

Efectos cardiovasculares: a través de los canales del calcio sensibles al ATP (ver anteriormente), las sulfonilúreas también afectan el sistema cardiovascular. En comparación con las sulfonilúreas convencionales, la glimepirida tiene un efecto significativamente menor sobre el sistema cardiovascular (datos en animales). Esto puede explicarse mediante la naturaleza específica de su interacción con la proteína de enlace del canal de potasio sensible al ATP.

- *Características farmacodinámicas*

En personas sanas, la mínima dosis oral efectiva es de aproximadamente 0.6 mg. El efecto de la glimepirida es dependiente de la dosis y reproducible. La respuesta fisiológica al ejercicio físico agudo, es decir, la reducción de la secreción de la insulina, aún está presente bajo la glimepirida.

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

No hubo diferencia significativa en el efecto, no obstante el fármaco haya sido administrado 30 minutos o inmediatamente antes de una comida. En los pacientes diabéticos, con una dosis única puede lograrse un buen control metabólico durante las 24 horas. Adicionalmente, en un estudio clínico, un buen control metabólico se alcanzó incluso en 12 de 16 pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina de 4 a 79 mL/min).

Aunque el hidroximetabolito de la glimepirida causó una disminución pequeña pero significativa en la glucosa sérica en personas sanas, contabiliza sólo una mínima parte del efecto total del medicamento.

Terapia combinada con metformina: En pacientes no controlados adecuadamente con la dosis máxima de metformina o de glimepirida, la terapia combinada con ambos agentes orales puede ser iniciada. La mejoría en el control metabólico con el tratamiento combinado en comparación con el tratamiento de cada medicamento en monoterapia ha sido verificada en dos estudios.

Terapia combinada con insulina: en pacientes no controlados adecuadamente con la dosificación máxima de la glimepirida, puede iniciarse la terapia concomitante con insulina. En dos estudios, la combinación logró la misma mejoría en el control metabólico que la insulina por sí sola. Sin embargo, una dosis promedio menor de insulina se requirió en la terapia de combinación.

- *Eficacia Clínica / Estudios Clínicos:*

Un estudio clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico fue realizado para comparar la eficacia y seguridad de la combinación fija de glimepirida/metformina versus la combinación libre de sulfonilúrea y metformina en sujetos Coreanos con diabetes tipo 2. Un total de 209 sujetos con T2DM fueron asignados al azar a un régimen de titulación predefinido de combinación fija (n=105) y libre (n=104) de glimepirida y metformina tomado dos veces al día antes de una comida durante 16 semanas.<sup>3</sup> Las tabletas de combinación fija fueron suministradas como glimepirida 1 mg/metformina 250 mg o glimepirida 2 mg/metformina 500 mg. Las combinaciones libres fueron suministradas como glimepirida 1 mg o glimepirida 2 mg y metformina 250 mg o metformina 500 mg.

El parámetro de eficacia primaria fue el cambio en HbA1c(%) desde el inicio hasta el punto final de cada sujeto. El HbA1c inicial fue de 7,99% en el grupo de combinación fija y 7,88% en el grupo de combinación libre. El HbA1c disminuyó en una media de 1,13% (reducción de media ajustada de 1,09%) en el grupo de combinación fija y media de 1,04% (reducción de media ajustada de 1,08%) en el grupo de combinación libre durante el estudio. La diferencia en el cambio de media ajustada entre los grupos fue de -0,01% y el

sanofi~aventis	Glimepirida + Metformina
<b>Información para prescribir</b>	<b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b> <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b>
	<b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b>

intervalo de confianza del 95% bilateral correspondiente fue (-0,21%, 0,19%), el cual fue incluido en el intervalo de equivalencia predefinido (-0,5%, +0,5%). Se demostró que las combinaciones fija y libre fueron equivalentes en eficacia.

El cumplimiento fue del 94,6% para el grupo de combinación fija versus 91,4% para el grupo de combinación libre (p=0,1511).

No se observó diferencia en pacientes con episodios hipoglicémicos entre el grupo de combinación fija versus el grupo de combinación libre (45,5% vs. 41,4%, respectivamente p=0,6838).

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación

Los valores de  $C_{max}$  y AUC de un producto de combinación fija (glimepirida 2 mg y metformina 500 mg tableta) cumplen con los criterios de bioequivalencia cuando son comparados con los valores del producto de combinación libre de glimepirida 2 mg tableta y metformina 500 mg tableta.

Un estudio de etiqueta abierta, aleatorizado, de 2 periodos, 2 tratamientos, 2 secuencias de dosis única, cruzado fue realizado en 32 sujetos Coreanos sanos (16 hombres y 16 mujeres) bajo condiciones de ayuno para evaluar la bioequivalencia entre una combinación de dosis fija (glimepirida 2 mg y metformina 500 mg tableta) versus la combinación libre de glimepirida 2 mg tableta y metformina 500 mg tableta. Había un periodo de lavado de 7 días entre cada periodo de tratamiento.

Parámetros farmacocinéticos:

	Glimepirida		Metformina	
	Combinación libre	Combinación fija	Combinación libre	Combinación fija
$T_{max}^a$	3,0 [1,0 - 5,0]	1,0 [0,5 - 5,0]	2,0 [0,5 - 4,0]	2,5 [0,5 - 4,0]
$C_{max}$	202 ± 51	205 ± 56	1122 ± 291	1084 ± 305
AUC0-8	922 ± 265	903 ± 250	6595 ± 1272	6382 ± 1365
$t_{1/2}$	6,51 ± 2,03	6,94 ± 2,61	5,10 ± 0,93	5,40 ± 1,13

$a$  Los valores son presentados como media de ± SD excepto  $T_{max}$  : mediana [min – max]

sanofi~aventis	Glimepirida + Metformina
<b>Información para prescribir</b>	<b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b> <b>Revisión local: Diciembre de 2017</b>
	<b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b>

La  $C_{max}/D$  y  $AUC_{última}/D$  de glimepirida con Amaryl<sup>®</sup> M 1/500 mg son equivalentes a los observados con Amaryl<sup>®</sup> M 2/500 mg. La  $C_{max}$  y  $AUC_{última}$  de glimepirida aumentaron proporcionalmente a medida que la dosis de glimepirida aumentó de 1 mg a 2 mg. Además, ninguna diferencia clínicamente significativa entre el grupo de prueba (Amaryl<sup>®</sup> M 1/500 mg) y el grupo de referencia (Amaryl<sup>®</sup> M 2/500 mg) fue observada de diversas evaluaciones de seguridad incluyendo el perfil de eventos adversos.

Un estudio abierto, aleatorizado, de dosis única, dos tratamientos cruzado en condiciones de ayuno fue realizado en 32 sujetos sanos para evaluar la proporcionalidad de la dosis de glimepirida entre Amaryl<sup>®</sup> M 1/500 mg y Amaryl<sup>®</sup> M 2/500 mg (tableta de combinación fija de glimepirida-metformina). Los sujetos recibieron una dosis única oral de Amaryl<sup>®</sup> M 1/500 mg como medicamento de prueba, y Amaryl<sup>®</sup> M 2/500 mg como medicamento de referencia. Había un periodo de lavado de 7 días entre cada periodo de tratamiento. Muestras de sangre fueron recolectadas en puntos de tiempo especificados durante 24 horas y el plasma fue examinado para glimepirida. Para el análisis estadístico, la  $C_{max}$  y  $AUC_{0-último}$  fueron normalizadas a la dosis:  $C_{max}/Dosis$  y  $AUC_{0-último}/Dosis$ . Los cálculos de punto de las razones de la media geométrica de Prueba/Referencia para log-transformado de  $C_{max}/Dosis$  y  $AUC_{última}/Dosis$  de glimepirida e intervalo de confianza del 90% fueron estimados.

Tabla: Parámetros farmacocinéticos normalizados a la dosis

Parámetros (normalizados a la dosis)	Prueba: Amaryl <sup>®</sup> M 1/500 Glimepirida 1 mg	Referencia: Amaryl <sup>®</sup> M 2/500 Glimepirida 2 mg	Cálculo de punto de Diferencia de Log-transformado (Intervalo de Confianza del 90%)	Razón (Intervalo de Confianza del 90%)
$C_{max}/Dosis$ ( $\mu\text{g}/\text{L}/\text{mg}$ )	5,07±0,34 <sup>1)</sup>	4,96±0,33 <sup>1)</sup>	0,1014 (0,0099-0,1930)	1,11 (1,01-1,21)
$AUC_{última}/Dosis$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}/\text{mg}$ )	6,48±0,33 <sup>1)</sup>	6,41±0,33 <sup>1)</sup>	0,0627 (-0,0141-0,1395)	1,06 (0,99-1,15)
1) Media ± SD de valores log-transformados 2) Razones de medias geométricas, grupo de dosificación de glimepirida 1 mg / grupo de dosificación de 2 mg				

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

La biodisponibilidad absoluta de la glimepirida es completa. La ingesta de comida no tiene influencia relevante sobre la absorción. Las concentraciones séricas máximas ( $C_{max}$ ) son alcanzadas aproximadamente 2.5 horas después de la ingesta oral (309 ng/mL durante una dosificación múltiple de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y tanto la  $C_{max}$  como el AUC (área bajo la curva tiempo/concentración). La glimepirida tiene un volumen de distribución muy bajo (aproximadamente 8.8 litros), lo cual es aproximadamente igual al espacio de distribución de albúmina, a un enlace alto de proteínas (>99%) y a una baja depuración (aproximadamente 48 mL/min). La vida media promedio dominante en suero, la cual es de relevancia para las concentraciones séricas bajo condiciones de múltiples dosis, es cercana a las 5-8 horas. Después de altas dosis, se notaron vidas medias ligeramente mayores.

Después de una dosis única de glimepirida radiomarcada, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. En la orina no se detectó sustancia sin cambio. Dos metabolitos — muy probablemente resultantes del metabolismo hepático (la mayor enzima es CYP2C9) — se identificaron tanto en la orina como en las heces: el derivado hidroxí y el derivado carboxi. Después de la administración oral de la glimepirida, las vidas medias terminales de estos metabolitos fueron 3 a 6 y 5 a 6 horas, respectivamente.

La comparación de una dosis única y de múltiples dosis no reveló diferencias significativas en la farmacocinética, y la variabilidad interindividual fue muy baja. No hubo acumulación relevante.

La farmacocinética fue similar en hombres y en mujeres, así como en los pacientes jóvenes y en los ancianos (mayores de 65 años de edad).

En un estudio de dosis única, abierto desarrollado en 15 pacientes con deterioro renal, fue administrado glimepirida (3mg) a 3 grupos de pacientes con diferentes medias de depuración de creatinina (Dcr); (Grupo I, Dcr = 77.7 mL/min, n = 5), (Grupo II, Dcr = 27.4 mL/min, n = 3), y (Grupo III, Dcr = 9.4 mL/min, n = 7). Se encontró que glimepirida fue bien tolerada en los 3 grupos.

En pacientes con baja depuración de creatinina, hubo una tendencia a que se aumentara la depuración de la glimepirida y se disminuyeran las concentraciones séricas promedio, lo más probablemente resultante de una eliminación más rápida debida al menor enlace con las proteínas. La eliminación renal de los dos metabolitos se deterioró.

Resultados de estudios de valoración de múltiples dosis desarrollados en 16 pacientes diabéticos no insulino dependientes, con deterioro renal, usando dosis entre 1 – 8 mg diarios por 3 meses fueron consistentes con los resultados observados después de una dosis única. Todos los pacientes con una depuración de creatinina menor a 22 mL/min tuvieron un adecuado control de sus glucemias con un régimen de dosificación de solo 1 mg diario. En general, en tales pacientes no se debe asumir un riesgo adicional de acumulación.

<p>sanofi~aventis</p> <p><b>Información para prescribir</b></p>	<p>Glimepirida + Metformina</p> <p><b>Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10-LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017</b></p> <p><b>Revisión local: Diciembre de 2017</b></p> <p><b>Reemplaza: Versión CCDS V07 LRC 12 Mayo 2016 y CCDS V08 de 23 Junio 2016.</b></p>
---	---

Se desconoce si glimepirida es dializable.

La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos posterior a cirugía del conducto biliar fue similar a la de las personas sanas.

En animales, la glimepirida es excretada en la leche materna.

- **Pacientes pediátricos:**

Un estudio evaluó la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de 1 mg en una sola dosis de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (edades entre 10 y 17 años) con diabetes tipo 2 mostró una media de ABC,  $C_{max}$  y  $T_{1/2}$  similar a lo observado previamente en adultos.

Metformina: la metformina se absorbe en el tracto gastrointestinal y alcanza una biodisponibilidad del 50 % al 60%, su administración concomitante con los alimentos o la glimepirida no afecta el área bajo la curva. La metformina no sufre biotransformación relevante, no se une a las proteínas plasmáticas y se elimina de forma inalterada por vía renal (90%) como resultado de la secreción tubular, con una vida media de eliminación plasmática de 1.5 a 6.2 horas, y una vida media de eliminación sanguínea de 19.8 horas, ya que se distribuye al compartimento eritrocitario. El volumen de distribución es de 1951.7L. La metformina se remueve de forma efectiva con la hemodiálisis.

## **ALMACENAMIENTO**

Consérvese a temperatura inferior de 30°C.

## **PRESENTACIONES COMERCIALES:**

Amaryl<sup>®</sup> M 2 mg/500mg -Reg. San. INVIMA 2007M-0007466, Caja x 10 y x 30 tabletas

Amaryl M 1 mg/500mg -Reg. San. INVIMA 2009M-0009091, Caja x 16 y 32 tabletas.

Amaryl M 2mg/1000mg -Reg. San. INVIMA 2009M-0009092 Caja x 16 y 32 tabletas.

Amaryl M 4mg/1000mg -Reg. San. INVIMA 2009M-0009093 Caja x 16 y 32 tabletas.

**Versión CCDSV09-LRC-08 DIC-2016 + CCDSV10- LRC-13-ABR-2017 + CCDSV11-LRC-17-OCT-2017**

**Revisión local: Diciembre de 2017**