



AMARYL®

Glimepirida

Comprimidos

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

AMARYL® 2mg
Glimepirida
Comprimidos

AMARYL® 4mg
Glimepirida
Comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Amaryl 2mg contiene:
Glimepirida..... 2mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de Amaryl 4mg contiene:
Glimepirida..... 4mg
Excipientes c.s.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio físico y la reducción de peso por sí solos no son adecuados.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

La base para un tratamiento satisfactorio de la diabetes está en una buena dieta, en la actividad física regular y en los controles rutinarios de sangre y orina. Si el paciente no mantiene la dieta recomendada, los comprimidos o la insulina no son capaces de compensarlo.

Posología

La dosis se establece según los resultados de determinaciones de glucosa en sangre y orina.

La dosis inicial es de 1 mg de glimepirida al día. En caso de alcanzar un control satisfactorio, esta misma dosis debe emplearse como tratamiento de mantenimiento.

Existen diferentes dosis para los distintos regímenes de dosis.



En caso de control no satisfactorio, la dosis debería incrementarse de forma gradual, teniendo

en cuenta el control glucémico, con intervalos de 1-2 semanas entre cada aumento hasta 2, 3 ó 4 mg de glimepirida por día.

Dosis mayores de 4 mg de glimepirida diarios sólo dan mejores resultados en casos extraordinarios. La dosis máxima recomendada es de 6 mg de glimepirida al día.

En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de metformina, puede iniciarse un tratamiento concomitante con glimepirida.

Mientras se mantiene la dosis de metformina, el tratamiento de glimepirida comenzará a dosis bajas y se irá incrementando, dependiendo del nivel de control metabólico deseado, hasta la dosis máxima diaria. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica. En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de Amaryl, si es necesario, puede iniciarse tratamiento concomitante con insulina. Mientras la dosis de glimepirida se mantiene, el tratamiento con insulina será iniciado a dosis bajas y se irá incrementando dependiendo del nivel de control metabólico deseado. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica.

Normalmente una dosis diaria de glimepirida es suficiente. Se recomienda que esta dosis se tome poco tiempo antes o durante un desayuno abundante, o, en el caso que no se tome éste, poco tiempo antes o durante la primera comida.

El olvido de una dosis no debe ser corregido con la toma subsiguiente de una dosis mayor.

Si un paciente tiene una reacción hipoglucémica con la administración de una dosis diaria de 1 mg de Amaryl, significa que puede ser controlado sólo con dieta.

En el curso del tratamiento, los requerimientos de glimepirida pueden descender, dado que la mejora en el control de la diabetes se asocia con una mayor sensibilidad a la insulina. Para evitar la hipoglucemia debe considerarse la reducción de la dosis diaria o la interrupción del tratamiento. Puede ser necesaria una corrección de dosis si hay cambios en el peso del paciente, en su estilo de vida o en otros factores que incrementen el riesgo de hipo- o de hiperglucemia.

Cambio de otros preparados antidiabéticos orales a Amaryl

Generalmente es posible el cambio de otro preparado antidiabético oral a Amaryl. Para el cambio a Amaryl, debe tenerse en cuenta la potencia y la vida media del medicamento anterior. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de vida media prolongada (p.ej. clorpropamida), es aconsejable un período de lavado de unos pocos días a fin de minimizar el riesgo de reacciones hipoglucémicas debidas al efecto aditivo.

La dosis recomendada para comenzar es de 1 mg de Amaryl al día. Como ya se ha indicado, la dosis de glimepirida se puede aumentar de forma gradual, en función del control obtenido.

Cambio de insulina a Amaryl

En casos excepcionales, puede estar indicado el cambio a Amaryl en pacientes diabéticos de tipo 2



regulados con insulina. Este cambio deberá realizarse bajo estricta supervisión médica.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Ver contraindicaciones)

Población pediátrica:

No hay datos disponibles en el uso de glimepirida en pacientes menores de 8 años. Para niños entre 8 y 17 años, hay pocos datos sobre glimepirida como monoterapia (ver secciones 4.1 y 4.2). Los datos disponibles sobre seguridad y eficacia son insuficientes en población pediátrica y por lo tanto no se recomienda este uso.

Método de administración

Los comprimidos deberán ser ingeridos sin masticar, acompañados con un poco de líquido.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Glimepirida está contraindicada en pacientes con las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección – Lista de excipientes.
- Diabetes Melitus tipo 1
- Coma diabético
- Cetoacidosis
- Alteraciones graves de la función renal o hepática. En caso de trastornos graves de las funciones renal o hepática se requiere el cambio a insulina.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Amaryl debe ser tomado poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con Amaryl puede llevar a una hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, lasitud, somnolencia, desórdenes del sueño, cansancio, agresividad, falta de concentración, de alerta y de tiempo de reacción, depresión, confusión, desórdenes del habla y visuales, afasia, temblores, parestias, alteraciones sensoriales, vértigo, indefensión, pérdida del autocontrol, delirios, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia que puede progresar a coma, respiración rápida y bradicardia. Además pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, humedad cutánea, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.



El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico grave puede parecerse al de un ictus.

Los síntomas casi siempre pueden ser rápidamente controlados con la ingesta inmediata de carbohidratos (azúcar).

Los edulcorantes artificiales no tienen efecto.

Se sabe por otras sulfonilureas, que la hipoglucemia puede ser recurrente a pesar de que las medidas para contrarrestarla sean satisfactorias inicialmente.

En caso de hipoglucemia grave o prolongada, controlada sólo de forma transitoria con el uso de las cantidades habituales de azúcar, se requiere tratamiento médico inmediato y, ocasionalmente, hospitalización.

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- Poca disposición o (más común en pacientes ancianos) incapacidad del paciente para cooperar,
- Desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares u omisión de las mismas, o períodos de ayuno,
- Alteraciones de la dieta.
- Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos,
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas,
- Función renal alterada,
- Disfunción hepática grave,
- Sobredosis de Amaryl,
- Ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de carbohidratos o a la contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo, ciertos desórdenes de la función tiroidea, así como insuficiencias adrenocorticales o de la pituitaria anterior),
- Administración simultánea de otros medicamentos (ver sección 3.5).

El tratamiento con Amaryl requiere determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina. Se recomienda la determinación de la proporción de hemoglobina glicosilada. Durante el tratamiento con Amaryl se requiere realizar periódicamente un control hematológico (especialmente leucocitos y trombocitos) y de la función hepática.

En situaciones de estrés (p.ej. accidentes, cirugías, infecciones con fiebre, etc.) puede estar indicado el cambio temporal a insulina.

No se tiene experiencia sobre el uso de Amaryl en pacientes con trastornos hepáticos graves o en diálisis. En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento con agentes del tipo sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede producir anemia hemolítica. Como glimepirida pertenece a la familia de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en pacientes con deficiencia de la G6PD y debe considerarse una alternativa



terapéutica no basada en sulfonilureas.

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

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La toma simultánea de glimepirida junto con otros medicamentos puede originar incrementos y descensos no deseados de la actividad hipoglucemiante de la glimepirida. Por esta razón, únicamente deben tomarse otros medicamentos con el conocimiento (o bajo prescripción) del médico.

La glimepirida se metaboliza por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Su metabolismo está influenciado por la administración concomitante de inductores del CYP2C9 (p.ej. rifampicina) o inhibidores (p.ej. fluconazol).

Los resultados descritos en la literatura de un estudio de interacción in vivo mostraron que el AUC se incrementaba aproximadamente 2 veces por el fluconazol, uno de los más potentes inhibidores del CYP2C9.

Las siguientes interacciones han sido descritas en base a la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas.

Puede aparecer potenciación de la acción hipoglucemiante y por tanto, en ciertos casos, hipoglucemia, con la administración de alguno de los siguientes medicamentos:

- Fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona,
 Productos antidiabéticos orales e insulina, como metformina
- Salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- Esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- Cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas,
 antibióticos quinolónicos y claritromicina,
- Anticoagulantes cumarínicos,
- Fenfluramina,
- Disopiramida,
- Fibratos,
- Inhibidores del ECA,
- Fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- Alopurinol, probenecid, sulfinpirazona,
- Simpaticolíticos,
- Ciclofosfamida, trofosfamida e ifosfamidias,
- Miconazol, fluconazol,
- Pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas),



- Tritoqualina.

Puede aparecer reducción del efecto hipoglucemiante y por tanto, una elevación de la glucosa en sangre, cuando se administra alguno de los siguientes medicamentos:

- Estrógenos y progestágenos,
- Saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- Agentes estimulantes del tiroides (tiromiméticos), glucocorticoides,
- Derivados de la fenotiazina, clorpromazina,
- Adrenalina y simpaticomiméticos,
- Ácido nicotínico (dosis altas) y sus derivados,
- Laxantes (uso prolongado),
- Fenitoína, diazóxido,
- Glucagón, barbitúricos y rifampicina,
- Acetazolamida.

Los antagonistas H2, betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden llevar a una potenciación o disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de fármacos simpaticolíticos, como p.e. betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica de la hipoglucemia pueden reducirse o desaparecer.

La ingesta de alcohol puede potenciar o reducir la acción hipoglucemiante de la glimepirida de manera impredecible.

La glimepirida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de la cumarina.

Colesevelam se une a la glimepirida y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal.

No se ha observado ninguna interacción cuando se toma glimepirida al menos 4 horas antes de colesevelam. Por tanto glimepirida debe administrarse al menos 4 horas previas a colesevelam.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Riesgo relacionado con la diabetes

Niveles alterados de glucemia durante el embarazo se asocian con una incidencia alta de alteraciones congénitas y mortalidad perinatal. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia durante el embarazo para evitar el riesgo teratogénico. Se requiere el uso de insulina en tales circunstancias. Las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas deben informar a su médico.

Riesgo relacionado con la glimepirida

No hay datos suficientes del uso de glimepirida en mujeres embarazadas. Estudios en animales



Muestran toxicidad en la reproducción, la cual se relaciona con la acción farmacológica (hipoglucemia) de glimepirida (ver sección 4.3).

Por lo tanto, no se debe utilizar glimepirida a lo largo de todo el embarazo.

En caso de tratamiento con glimepirida, si la paciente planea quedarse embarazada o descubre que está embarazada, se debe cambiar el tratamiento a insulina tan pronto como sea posible.

Lactancia

Se desconoce si se excreta en la leche materna. Glimepirida se excreta en la leche de rata. Dado que otras sulfonilureas se excretan en la leche materna, y que existe un riesgo de hipoglucemia en niños lactantes, se desaconseja la lactancia materna durante el tratamiento con glimepirida.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar maquinaria en estas circunstancias.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito las siguientes reacciones adversas basadas en la experiencia de ensayos clínicos con Amaryl y otras sulfonilureas. A continuación se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, eritropenia, anemia hemolítica y pancitopenia, que generalmente son reversibles al interrumpir el tratamiento.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave con recuento plaquetario menor de $10.000/\mu\text{l}$ y púrpura trombocitopénica

Trastornos del sistema inmunológico



Muy raros: vasculitis leucocitoclástica, reacciones leves de hipersensibilidad que pueden progresar a reacciones graves con disnea, caídas en la presión sanguínea y en ocasiones shock.

Frecuencia no conocida: es posible la aparición de alergias cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros: hipoglucemia.

Estas reacciones hipoglucémicas se producen en su mayor parte de forma inmediata, pudiendo ser graves y no siempre fáciles de corregir. La aparición de dichas reacciones depende, al igual que con cualquier terapia hipoglucemiante, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosis (ver sección 3.4).

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: pueden ocurrir alteraciones visuales transitorias, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

Trastornos gastrointestinales

Muy raros: náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, malestar abdominal y dolor abdominal, que en muy pocos casos llevan a la interrupción del tratamiento.

Raros: disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: incremento en los niveles de las enzimas hepáticas.

Muy raros: alteración de la función hepática (p.ej. con colestasis e ictericia), hepatitis e insuficiencia hepática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad cutánea como prurito, rash, urticaria y fotosensibilidad.

Raros: alopecia.

Exploraciones complementarias

Muy raros: disminución de los niveles sanguíneos de sodio.

Raros: ganancia de peso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas



Tras la ingestión de una sobredosis puede producirse una hipoglucemia, que puede durar de 12 a 72 horas y ser recurrente tras una recuperación inicial. Los síntomas pueden no aparecer hasta transcurridas 24 horas de la ingestión. En general, se recomienda observación hospitalaria. Pueden aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. La hipoglucemia puede acompañarse de síntomas neurológicos tales como inquietud, temblores, alteraciones visuales, problemas de coordinación, adormecimiento, coma y convulsiones.

Tratamiento

El tratamiento consiste en primer lugar, en prevenir la absorción induciendo el vómito, posteriormente bebiendo agua o limonada con carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Si se ha ingerido una gran cantidad de fármaco, hay que proceder al lavado gástrico, seguido de carbón activado y sulfato sódico. En caso de sobredosis (grave) está indicada la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos. Se procederá a la administración de glucosa lo más pronto posible, si es preciso mediante inyección intravenosa en bolo de 50 ml de una solución al 50%, seguida de la infusión de una solución al 10%, controlando estrictamente la glucemia. Posteriormente el tratamiento deberá ser sintomático.

En particular, cuando se tratan las hipoglucemias debidas a la ingestión accidental de Amaryl en lactantes y niños, la dosis de glucosa debe ser cuidadosamente ajustada para evitar la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa. Los niveles de glucosa en sangre deben estar muy controlados.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes excluyendo insulinas: Sulfonilureas.

Código ATC: A10B B12.

La glimepirida es una sustancia con actividad hipoglucemiante por vía oral, que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede utilizarse en la diabetes mellitus no insulino dependiente.

La glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas. Este efecto se basa, al igual que en otras sulfonilureas, en el incremento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, la glimepirida parece poseer también pronunciados efectos extrapancreáticos, postulados también para otras sulfonilureas.

Liberación de insulina

Las sulfonilureas regulan la secreción de insulina cerrando los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana de la célula beta. El cierre de los canales de potasio induce la despolarización de la célula beta y origina un incremento en la entrada de calcio en la célula, por apertura de los canales de calcio.

Esto trae como consecuencia la liberación de insulina por exocitosis.

La glimepirida se une, con una alta tasa de intercambio, a una proteína de la membrana de la célula beta, que está asociada al canal de potasio sensible a ATP, pero que es distinta del lugar de unión habitual de la sulfonilurea.



Actividad extrapancreática

Los efectos extrapancreáticos son, por ejemplo, el aumento de la sensibilidad del tejido periférico frente a insulina y el descenso de la recaptación hepática de insulina. La recaptación de glucosa sanguínea hacia el músculo y tejidos adiposos a nivel periférico sucede a través de proteínas especiales de transporte, situadas en la membrana celular. El transporte de glucosa en estos tejidos constituye el paso limitante de su utilización. La glimepirida incrementa muy rápidamente el número de moléculas transportadoras de glucosa activas en las membranas plasmáticas de células musculares y adiposas, produciendo un estímulo de la recaptación de glucosa.

La glimepirida incrementa la actividad de la fosfolipasa C específica para glucosil-fosfatidilinositol, la cual puede estar en correlación con la lipogénesis y la glucogénesis inducidas por fármacos en adipocitos y células musculares aisladas. La glimepirida inhibe la producción de glucosa en el hígado incrementando la concentración intracelular de fructosa-2,6 bifosfato, que a su vez inhibe la gluconeogénesis.

Generalidades

En personas sanas, la mínima dosis oral eficaz es aproximadamente 0,6 mg. El efecto de la glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La reducción en la secreción de insulina como respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso, se mantiene durante el tratamiento con glimepirida.

Independientemente de que el medicamento se administre 30 minutos o inmediatamente antes de una comida, no hay diferencias significativas en el efecto producido. En pacientes diabéticos puede conseguirse un buen control durante 24 horas con una dosis única diaria.

Aunque el metabolito hidroxilo de la glimepirida produce un descenso pequeño pero significativo en la glucemia en personas sanas, sólo representa una pequeña parte del efecto total del fármaco.

Tratamiento combinado con metformina

En un estudio con pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima de metformina, se ha demostrado un mejor control metabólico con la terapia concomitante de glimepirida frente al tratamiento con metformina sólo.

Tratamiento combinado con Insulina

Los datos para el tratamiento combinado con insulina son limitados. En pacientes no adecuadamente controlados con dosis máximas de glimepirida puede iniciarse un tratamiento concomitante con insulina. En dos estudios, la combinación alcanzó la misma mejora en el control metabólico que la insulina sola; sin embargo, en el tratamiento combinado fue requerida una dosis media de insulina más baja.

Poblaciones especiales

Población pediátrica



Se realizó un ensayo clínico activo controlado de 24 semanas de duración (hasta 8 mg diarios de glimepirida o hasta 2 mg diarios de metformina) en 285 niños con diabetes tipo 2 (edades comprendidas entre los 8 y 17 años).

Tanto glimepirida como metformina demostraron una reducción significativa en la HbA1c basal (0,95 (ee 0,41); metformina -1,39 (ee 0,40). No obstante, glimepirida no consiguió el criterio de no-inferioridad a metformina en el cambio de la media de la HbA1c basal. La diferencia entre tratamientos fue 0,44% a favor de metformina. El nivel superior (1,05) del intervalo de confianza del 95% de la diferencia no estaba por debajo del 0,3% del margen de no-inferioridad.

Tras el tratamiento con glimepirida, no hubo problemas de seguridad descritos en niños comparado con adultos con diabetes mellitus tipo 2. No hay datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de la glimepirida tras su administración oral es completa. La ingesta alimenticia no tiene influencia relevante sobre la absorción, únicamente la velocidad de absorción está reducida ligeramente. Las concentraciones máximas en suero (C_{max}) se alcanzan alrededor de las 2,5 horas después de la toma oral (media de 0,3 µg/ml durante dosis múltiples de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y la C_{max} y la AUC (área bajo la curva tiempo/concentración).

Distribución

La glimepirida tiene un volumen de distribución muy reducido (aproximadamente 8,8 litros), semejante al espacio de distribución de la albúmina, una alta capacidad de unión a proteínas (>99%) y una baja tasa de aclaramiento (aprox 48 ml/min).

En animales la glimepirida se excreta en la leche. La glimepirida pasa a la placenta. Su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es muy reducida.

Biotransformación y eliminación

La semivida media sérica dominante, que es relevante para las concentraciones séricas en condiciones de dosis múltiple, es de 5-8 horas aproximadamente. Después de dosis más altas, se han encontrado valores de semivida ligeramente superiores.

Tras una dosis única de glimepirida marcada radioactivamente, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se detectaron dos metabolitos en orina y heces, procedentes muy probablemente del metabolismo hepático (el enzima principal es CYP2C9): el hidróxido y el carboxi derivado. Después de la administración oral de glimepirida, las semividas finales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas respectivamente.

La comparación de dosis únicas y múltiples una vez al día, reveló diferencias no significativas en la farmacocinética y la variabilidad intraindividual fue muy baja. No se detectó acumulación relevante del fármaco.

Poblaciones especiales:



La farmacocinética fue similar en hombres y en mujeres, así como en pacientes jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con un reducido aclaramiento de creatinina, se detectó una tendencia al incremento del aclaramiento de glimepirida y una tendencia al descenso de sus concentraciones medias séricas, probablemente consecuencia de una eliminación más rápida causada por una menor unión a proteínas. La eliminación renal de ambos metabolitos estaba también afectada. En general, no se asume un riesgo adicional de acumulación en dichos pacientes.

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

Población pediátrica

Un estudio alimentado que investiga la farmacocinética, la seguridad, y tolerabilidad de la dosis única 1 mg de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (4 niños de 10-12 años y 26 niños de 12-17 años) con diabetes tipo 2 mostró un AUC (0-last), una Cmax y un t1/2 similar a los antes observados en adultos.

4.3 Datos preclínicos de seguridad

Los efectos a nivel preclínico se observaron tras una exposición lo suficientemente por encima de la exposición máxima en el hombre, como para indicar poca relevancia clínica, o son consecuencia de la acción farmacodinámica (hipoglucemia) del compuesto. Este hallazgo se basa en estudios convencionales de seguridad, toxicidad en dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva. En esta última (que incluye embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad de desarrollo), los efectos adversos observados se consideraron consecuencia de los efectos hipoglucémicos inducidos por el compuesto en las madres y en los hijos.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Amaryl 2mg comprimidos

Lactosa Monohidratada
Almidón glicolato de sodio
Povidona K25
Celulosa microcristalina
Oxido férrico amarillo (E172) (CI 77492)
Estearato de Magnesio
Laca de aluminio Indigo carmín (E132) (CI73015)
Agua purificada

Amaryl 4mg comprimidos

Lactosa Monohidratada
Almidón glicolato de sodio
Povidona K25
Celulosa microcristalina
Estearato de Magnesio



Laca de aluminio Indigo carmín (E132) (CI73015)

Agua purificada

5.2 Incompatibilidades

No se han reportado

5.3 Fecha de Expira

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 Precauciones especiales de conservación

Conserve a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 Precauciones especiales para eliminar el medicamento

Este medicamento no requiere condiciones especiales de eliminación.

6 REFERENCIA

Agencia Española de medicamentos sanitarios (AEMPS)

Abril, 2017.

CCDS vr. 14

7 FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO

Versión 2 .0

Diciembre, 2018



AMARYL®

Glimepirida

Comprimidos

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

AMARYL® 2mg
Glimepirida
Comprimidos

AMARYL® 4mg
Glimepirida
Comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Amaryl 2mg contiene:
Glimepirida..... 2mg
Excipientes c.s.

Cada comprimido de Amaryl 4mg contiene:
Glimepirida..... 4mg
Excipientes c.s.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio físico y la reducción de peso por sí solos no son adecuados.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

La base para un tratamiento satisfactorio de la diabetes está en una buena dieta, en la actividad física regular y en los controles rutinarios de sangre y orina. Si el paciente no mantiene la dieta recomendada, los comprimidos o la insulina no son capaces de compensarlo.

Posología

La dosis se establece según los resultados de determinaciones de glucosa en sangre y orina.

La dosis inicial es de 1 mg de glimepirida al día. En caso de alcanzar un control satisfactorio, esta misma dosis debe emplearse como tratamiento de mantenimiento.

Existen diferentes dosis para los distintos regímenes de dosis.



En caso de control no satisfactorio, la dosis debería incrementarse de forma gradual, teniendo

en cuenta el control glucémico, con intervalos de 1-2 semanas entre cada aumento hasta 2, 3 ó 4 mg de glimepirida por día.

Dosis mayores de 4 mg de glimepirida diarios sólo dan mejores resultados en casos extraordinarios. La dosis máxima recomendada es de 6 mg de glimepirida al día.

En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de metformina, puede iniciarse un tratamiento concomitante con glimepirida.

Mientras se mantiene la dosis de metformina, el tratamiento de glimepirida comenzará a dosis bajas y se irá incrementando, dependiendo del nivel de control metabólico deseado, hasta la dosis máxima diaria. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica. En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de Amaryl, si es necesario, puede iniciarse tratamiento concomitante con insulina. Mientras la dosis de glimepirida se mantiene, el tratamiento con insulina será iniciado a dosis bajas y se irá incrementando dependiendo del nivel de control metabólico deseado. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica.

Normalmente una dosis diaria de glimepirida es suficiente. Se recomienda que esta dosis se tome poco tiempo antes o durante un desayuno abundante, o, en el caso que no se tome éste, poco tiempo antes o durante la primera comida.

El olvido de una dosis no debe ser corregido con la toma subsiguiente de una dosis mayor.

Si un paciente tiene una reacción hipoglucémica con la administración de una dosis diaria de 1 mg de Amaryl, significa que puede ser controlado sólo con dieta.

En el curso del tratamiento, los requerimientos de glimepirida pueden descender, dado que la mejora en el control de la diabetes se asocia con una mayor sensibilidad a la insulina. Para evitar la hipoglucemia debe considerarse la reducción de la dosis diaria o la interrupción del tratamiento. Puede ser necesaria una corrección de dosis si hay cambios en el peso del paciente, en su estilo de vida o en otros factores que incrementen el riesgo de hipo- o de hiperglucemia.

Cambio de otros preparados antidiabéticos orales a Amaryl

Generalmente es posible el cambio de otro preparado antidiabético oral a Amaryl. Para el cambio a Amaryl, debe tenerse en cuenta la potencia y la vida media del medicamento anterior. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de vida media prolongada (p.ej. clorpropamida), es aconsejable un período de lavado de unos pocos días a fin de minimizar el riesgo de reacciones hipoglucémicas debidas al efecto aditivo.

La dosis recomendada para comenzar es de 1 mg de Amaryl al día. Como ya se ha indicado, la dosis de glimepirida se puede aumentar de forma gradual, en función del control obtenido.

Cambio de insulina a Amaryl

En casos excepcionales, puede estar indicado el cambio a Amaryl en pacientes diabéticos de tipo 2



regulados con insulina. Este cambio deberá realizarse bajo estricta supervisión médica.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática. (Ver contraindicaciones)

Población pediátrica:

No hay datos disponibles en el uso de glimepirida en pacientes menores de 8 años. Para niños entre 8 y 17 años, hay pocos datos sobre glimepirida como monoterapia (ver secciones 4.1 y 4.2). Los datos disponibles sobre seguridad y eficacia son insuficientes en población pediátrica y por lo tanto no se recomienda este uso.

Método de administración

Los comprimidos deberán ser ingeridos sin masticar, acompañados con un poco de líquido.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Glimepirida está contraindicada en pacientes con las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección – Lista de excipientes.
- Diabetes Melitus tipo 1
- Coma diabético
- Cetoacidosis
- Alteraciones graves de la función renal o hepática. En caso de trastornos graves de las funciones renal o hepática se requiere el cambio a insulina.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Amaryl debe ser tomado poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con Amaryl puede llevar a una hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, lasitud, somnolencia, desórdenes del sueño, cansancio, agresividad, falta de concentración, de alerta y de tiempo de reacción, depresión, confusión, desórdenes del habla y visuales, afasia, temblores, parestias, alteraciones sensoriales, vértigo, indefensión, pérdida del autocontrol, delirios, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia que puede progresar a coma, respiración rápida y bradicardia. Además pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, humedad cutánea, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.



El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico grave puede parecerse al de un ictus.

Los síntomas casi siempre pueden ser rápidamente controlados con la ingesta inmediata de carbohidratos (azúcar).

Los edulcorantes artificiales no tienen efecto.

Se sabe por otras sulfonilureas, que la hipoglucemia puede ser recurrente a pesar de que las medidas para contrarrestarla sean satisfactorias inicialmente.

En caso de hipoglucemia grave o prolongada, controlada sólo de forma transitoria con el uso de las cantidades habituales de azúcar, se requiere tratamiento médico inmediato y, ocasionalmente, hospitalización.

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- Poca disposición o (más común en pacientes ancianos) incapacidad del paciente para cooperar,
- Desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares u omisión de las mismas, o períodos de ayuno,
- Alteraciones de la dieta.
- Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos,
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas,
- Función renal alterada,
- Disfunción hepática grave,
- Sobredosis de Amaryl,
- Ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de carbohidratos o a la contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo, ciertos desórdenes de la función tiroidea, así como insuficiencias adrenocorticales o de la pituitaria anterior),
- Administración simultánea de otros medicamentos (ver sección 3.5).

El tratamiento con Amaryl requiere determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina. Se recomienda la determinación de la proporción de hemoglobina glicosilada. Durante el tratamiento con Amaryl se requiere realizar periódicamente un control hematológico (especialmente leucocitos y trombocitos) y de la función hepática.

En situaciones de estrés (p.ej. accidentes, cirugías, infecciones con fiebre, etc.) puede estar indicado el cambio temporal a insulina.

No se tiene experiencia sobre el uso de Amaryl en pacientes con trastornos hepáticos graves o en diálisis. En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento con agentes del tipo sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede producir anemia hemolítica. Como glimepirida pertenece a la familia de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en pacientes con deficiencia de la G6PD y debe considerarse una alternativa



terapéutica no basada en sulfonilureas.

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

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La toma simultánea de glimepirida junto con otros medicamentos puede originar incrementos y descensos no deseados de la actividad hipoglucemiante de la glimepirida. Por esta razón, únicamente deben tomarse otros medicamentos con el conocimiento (o bajo prescripción) del médico.

La glimepirida se metaboliza por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Su metabolismo está influenciado por la administración concomitante de inductores del CYP2C9 (p.ej. rifampicina) o inhibidores (p.ej. fluconazol).

Los resultados descritos en la literatura de un estudio de interacción in vivo mostraron que el AUC se incrementaba aproximadamente 2 veces por el fluconazol, uno de los más potentes inhibidores del CYP2C9.

Las siguientes interacciones han sido descritas en base a la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas.

Puede aparecer potenciación de la acción hipoglucemiante y por tanto, en ciertos casos, hipoglucemia, con la administración de alguno de los siguientes medicamentos:

- Fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona,
 Productos antidiabéticos orales e insulina, como metformina
- Salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- Esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- Cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas,
 antibióticos quinolónicos y claritromicina,
- Anticoagulantes cumarínicos,
- Fenfluramina,
- Disopiramida,
- Fibratos,
- Inhibidores del ECA,
- Fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- Alopurinol, probenecid, sulfinpirazona,
- Simpaticolíticos,
- Ciclofosfamida, trofosfamida e ifosfamidias,
- Miconazol, fluconazol,
- Pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas),



- Tritoqualina.

Puede aparecer reducción del efecto hipoglucemiante y por tanto, una elevación de la glucosa en sangre, cuando se administra alguno de los siguientes medicamentos:

- Estrógenos y progestágenos,
- Saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- Agentes estimulantes del tiroides (tiromiméticos), glucocorticoides,
- Derivados de la fenotiazina, clorpromazina,
- Adrenalina y simpaticomiméticos,
- Ácido nicotínico (dosis altas) y sus derivados,
- Laxantes (uso prolongado),
- Fenitoína, diazóxido,
- Glucagón, barbitúricos y rifampicina,
- Acetazolamida.

Los antagonistas H2, betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden llevar a una potenciación o disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de fármacos simpaticolíticos, como p.e. betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica de la hipoglucemia pueden reducirse o desaparecer.

La ingesta de alcohol puede potenciar o reducir la acción hipoglucemiante de la glimepirida de manera impredecible.

La glimepirida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de la cumarina.

Colesevelam se une a la glimepirida y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal.

No se ha observado ninguna interacción cuando se toma glimepirida al menos 4 horas antes de colesevelam. Por tanto glimepirida debe administrarse al menos 4 horas previas a colesevelam.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Riesgo relacionado con la diabetes

Niveles alterados de glucemia durante el embarazo se asocian con una incidencia alta de alteraciones congénitas y mortalidad perinatal. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia durante el embarazo para evitar el riesgo teratogénico. Se requiere el uso de insulina en tales circunstancias. Las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas deben informar a su médico.

Riesgo relacionado con la glimepirida

No hay datos suficientes del uso de glimepirida en mujeres embarazadas. Estudios en animales



Muestran toxicidad en la reproducción, la cual se relaciona con la acción farmacológica (hipoglucemia) de glimepirida (ver sección 4.3).

Por lo tanto, no se debe utilizar glimepirida a lo largo de todo el embarazo.

En caso de tratamiento con glimepirida, si la paciente planea quedarse embarazada o descubre que está embarazada, se debe cambiar el tratamiento a insulina tan pronto como sea posible.

Lactancia

Se desconoce si se excreta en la leche materna. Glimepirida se excreta en la leche de rata. Dado que otras sulfonilureas se excretan en la leche materna, y que existe un riesgo de hipoglucemia en niños lactantes, se desaconseja la lactancia materna durante el tratamiento con glimepirida.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar maquinaria en estas circunstancias.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Se han descrito las siguientes reacciones adversas basadas en la experiencia de ensayos clínicos con Amaryl y otras sulfonilureas. A continuación se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (muy frecuentes: $\geq 1/10$; frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras: $< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, eritropenia, anemia hemolítica y pancitopenia, que generalmente son reversibles al interrumpir el tratamiento.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave con recuento plaquetario menor de $10.000/\mu\text{l}$ y púrpura trombocitopénica

Trastornos del sistema inmunológico



Muy raros: vasculitis leucocitoclástica, reacciones leves de hipersensibilidad que pueden progresar a reacciones graves con disnea, caídas en la presión sanguínea y en ocasiones shock.

Frecuencia no conocida: es posible la aparición de alergias cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros: hipoglucemia.

Estas reacciones hipoglucémicas se producen en su mayor parte de forma inmediata, pudiendo ser graves y no siempre fáciles de corregir. La aparición de dichas reacciones depende, al igual que con cualquier terapia hipoglucemiante, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosis (ver sección 3.4).

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: pueden ocurrir alteraciones visuales transitorias, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

Trastornos gastrointestinales

Muy raros: náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, malestar abdominal y dolor abdominal, que en muy pocos casos llevan a la interrupción del tratamiento.

Raros: disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: incremento en los niveles de las enzimas hepáticas.

Muy raros: alteración de la función hepática (p.ej. con colestasis e ictericia), hepatitis e insuficiencia hepática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad cutánea como prurito, rash, urticaria y fotosensibilidad.

Raros: alopecia.

Exploraciones complementarias

Muy raros: disminución de los niveles sanguíneos de sodio.

Raros: ganancia de peso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Síntomas



Tras la ingestión de una sobredosis puede producirse una hipoglucemia, que puede durar de 12 a 72 horas y ser recurrente tras una recuperación inicial. Los síntomas pueden no aparecer hasta transcurridas 24 horas de la ingestión. En general, se recomienda observación hospitalaria. Pueden aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. La hipoglucemia puede acompañarse de síntomas neurológicos tales como inquietud, temblores, alteraciones visuales, problemas de coordinación, adormecimiento, coma y convulsiones.

Tratamiento

El tratamiento consiste en primer lugar, en prevenir la absorción induciendo el vómito, posteriormente bebiendo agua o limonada con carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Si se ha ingerido una gran cantidad de fármaco, hay que proceder al lavado gástrico, seguido de carbón activado y sulfato sódico. En caso de sobredosis (grave) está indicada la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos. Se procederá a la administración de glucosa lo más pronto posible, si es preciso mediante inyección intravenosa en bolo de 50 ml de una solución al 50%, seguida de la infusión de una solución al 10%, controlando estrictamente la glucemia. Posteriormente el tratamiento deberá ser sintomático.

En particular, cuando se tratan las hipoglucemias debidas a la ingestión accidental de Amaryl en lactantes y niños, la dosis de glucosa debe ser cuidadosamente ajustada para evitar la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa. Los niveles de glucosa en sangre deben estar muy controlados.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes excluyendo insulinas: Sulfonilureas.

Código ATC: A10B B12.

La glimepirida es una sustancia con actividad hipoglucemiante por vía oral, que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede utilizarse en la diabetes mellitus no insulino dependiente.

La glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas. Este efecto se basa, al igual que en otras sulfonilureas, en el incremento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, la glimepirida parece poseer también pronunciados efectos extrapancreáticos, postulados también para otras sulfonilureas.

Liberación de insulina

Las sulfonilureas regulan la secreción de insulina cerrando los canales de potasio sensibles a ATP en la membrana de la célula beta. El cierre de los canales de potasio induce la despolarización de la célula beta y origina un incremento en la entrada de calcio en la célula, por apertura de los canales de calcio.

Esto trae como consecuencia la liberación de insulina por exocitosis.

La glimepirida se une, con una alta tasa de intercambio, a una proteína de la membrana de la célula beta, que está asociada al canal de potasio sensible a ATP, pero que es distinta del lugar de unión habitual de la sulfonilurea.



Actividad extrapancreática

Los efectos extrapancreáticos son, por ejemplo, el aumento de la sensibilidad del tejido periférico frente a insulina y el descenso de la recaptación hepática de insulina. La recaptación de glucosa sanguínea hacia el músculo y tejidos adiposos a nivel periférico sucede a través de proteínas especiales de transporte, situadas en la membrana celular. El transporte de glucosa en estos tejidos constituye el paso limitante de su utilización. La glimepirida incrementa muy rápidamente el número de moléculas transportadoras de glucosa activas en las membranas plasmáticas de células musculares y adiposas, produciendo un estímulo de la recaptación de glucosa.

La glimepirida incrementa la actividad de la fosfolipasa C específica para glucosil-fosfatidilinositol, la cual puede estar en correlación con la lipogénesis y la glucogénesis inducidas por fármacos en adipocitos y células musculares aisladas. La glimepirida inhibe la producción de glucosa en el hígado incrementando la concentración intracelular de fructosa-2,6 bifosfato, que a su vez inhibe la gluconeogénesis.

Generalidades

En personas sanas, la mínima dosis oral eficaz es aproximadamente 0,6 mg. El efecto de la glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La reducción en la secreción de insulina como respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso, se mantiene durante el tratamiento con glimepirida.

Independientemente de que el medicamento se administre 30 minutos o inmediatamente antes de una comida, no hay diferencias significativas en el efecto producido. En pacientes diabéticos puede conseguirse un buen control durante 24 horas con una dosis única diaria.

Aunque el metabolito hidroxilo de la glimepirida produce un descenso pequeño pero significativo en la glucemia en personas sanas, sólo representa una pequeña parte del efecto total del fármaco.

Tratamiento combinado con metformina

En un estudio con pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima de metformina, se ha demostrado un mejor control metabólico con la terapia concomitante de glimepirida frente al tratamiento con metformina sólo.

Tratamiento combinado con Insulina

Los datos para el tratamiento combinado con insulina son limitados. En pacientes no adecuadamente controlados con dosis máximas de glimepirida puede iniciarse un tratamiento concomitante con insulina. En dos estudios, la combinación alcanzó la misma mejora en el control metabólico que la insulina sola; sin embargo, en el tratamiento combinado fue requerida una dosis media de insulina más baja.

Poblaciones especiales

Población pediátrica



Se realizó un ensayo clínico activo controlado de 24 semanas de duración (hasta 8 mg diarios de glimepirida o hasta 2 mg diarios de metformina) en 285 niños con diabetes tipo 2 (edades comprendidas entre los 8 y 17 años).

Tanto glimepirida como metformina demostraron una reducción significativa en la HbA1c basal (0,95 (ee 0,41); metformina -1,39 (ee 0,40). No obstante, glimepirida no consiguió el criterio de no-inferioridad a metformina en el cambio de la media de la HbA1c basal. La diferencia entre tratamientos fue 0,44% a favor de metformina. El nivel superior (1,05) del intervalo de confianza del 95% de la diferencia no estaba por debajo del 0,3% del margen de no-inferioridad.

Tras el tratamiento con glimepirida, no hubo problemas de seguridad descritos en niños comparado con adultos con diabetes mellitus tipo 2. No hay datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de la glimepirida tras su administración oral es completa. La ingesta alimenticia no tiene influencia relevante sobre la absorción, únicamente la velocidad de absorción está reducida ligeramente. Las concentraciones máximas en suero (C_{max}) se alcanzan alrededor de las 2,5 horas después de la toma oral (media de 0,3 µg/ml durante dosis múltiples de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y la C_{max} y la AUC (área bajo la curva tiempo/concentración).

Distribución

La glimepirida tiene un volumen de distribución muy reducido (aproximadamente 8,8 litros), semejante al espacio de distribución de la albúmina, una alta capacidad de unión a proteínas (>99%) y una baja tasa de aclaramiento (aprox 48 ml/min).

En animales la glimepirida se excreta en la leche. La glimepirida pasa a la placenta. Su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es muy reducida.

Biotransformación y eliminación

La semivida media sérica dominante, que es relevante para las concentraciones séricas en condiciones de dosis múltiple, es de 5-8 horas aproximadamente. Después de dosis más altas, se han encontrado valores de semivida ligeramente superiores.

Tras una dosis única de glimepirida marcada radioactivamente, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se detectaron dos metabolitos en orina y heces, procedentes muy probablemente del metabolismo hepático (el enzima principal es CYP2C9): el hidróxido y el carboxi derivado. Después de la administración oral de glimepirida, las semividas finales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas respectivamente.

La comparación de dosis únicas y múltiples una vez al día, reveló diferencias no significativas en la farmacocinética y la variabilidad intraindividual fue muy baja. No se detectó acumulación relevante del fármaco.

Poblaciones especiales:



La farmacocinética fue similar en hombres y en mujeres, así como en pacientes jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con un reducido aclaramiento de creatinina, se detectó una tendencia al incremento del aclaramiento de glimepirida y una tendencia al descenso de sus concentraciones medias séricas, probablemente consecuencia de una eliminación más rápida causada por una menor unión a proteínas. La eliminación renal de ambos metabolitos estaba también afectada. En general, no se asume un riesgo adicional de acumulación en dichos pacientes.

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

Población pediátrica

Un estudio alimentado que investiga la farmacocinética, la seguridad, y tolerabilidad de la dosis única 1 mg de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (4 niños de 10-12 años y 26 niños de 12-17 años) con diabetes tipo 2 mostró un AUC (0-last), una Cmax y un t1/2 similar a los antes observados en adultos.

4.3 Datos preclínicos de seguridad

Los efectos a nivel preclínico se observaron tras una exposición lo suficientemente por encima de la exposición máxima en el hombre, como para indicar poca relevancia clínica, o son consecuencia de la acción farmacodinámica (hipoglucemia) del compuesto. Este hallazgo se basa en estudios convencionales de seguridad, toxicidad en dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva. En esta última (que incluye embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad de desarrollo), los efectos adversos observados se consideraron consecuencia de los efectos hipoglucémicos inducidos por el compuesto en las madres y en los hijos.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Amaryl 2mg comprimidos

Lactosa Monohidratada
Almidón glicolato de sodio
Povidona K25
Celulosa microcristalina
Oxido férrico amarillo (E172) (CI 77492)
Estearato de Magnesio
Laca de aluminio Indigo carmín (E132) (CI73015)
Agua purificada

Amaryl 4mg comprimidos

Lactosa Monohidratada
Almidón glicolato de sodio
Povidona K25
Celulosa microcristalina
Estearato de Magnesio



Laca de aluminio Indigo carmín (E132) (CI73015)

Agua purificada

5.2 Incompatibilidades

No se han reportado

5.3 Fecha de Expira

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 Precauciones especiales de conservación

Conserve a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 Precauciones especiales para eliminar el medicamento

Este medicamento no requiere condiciones especiales de eliminación.

6 REFERENCIA

Agencia Española de medicamentos sanitarios (AEMPS)

Abril, 2017.

CCDS vr. 14

7 FECHA DE REVISIÓN DE TEXTO

Versión 2 .0

Diciembre, 2018

AMARYL M®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

AMARYL® M 2mg/500mg
Glimepirida/Metformina clorhidrato
Comprimido recubierto

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Glimepirida 2mg
Metformina clorhidrato 500mg
Excipientes c.s.

Lista de excipientes

Lactosa
Celulosa microcristalina
Povidona
Glicolato de almidón sódico
Crospovidona
Estearato de magnesio
Hidroxipropilmetilcelulosa
Macrogol
Cera de carnauba
Dioxido de titanio

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Como complemento a la dieta y el ejercicio en pacientes NIDDM (tipo 2) (NIDDM = Diabetes Mellitus no Insulino dependiente)
- En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no resulten en un control glucémico adecuado.
- Sustitución de la terapia combinada de glimepirida y metformina.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Este medicamento se debe administrar una o dos veces por día, inmediatamente antes o con las comidas.

La dosificación puede ser individualizada basada en el régimen de tratamiento actual, la eficacia y la tolerabilidad del paciente; se debe realizar para ello un seguimiento adecuado de los niveles de glucosa en la sangre. En general, se recomienda iniciar la dosis efectiva más baja y aumentar la dosis en función de los niveles de medicación y de glucosa en sangre actuales del paciente. La dosis diaria

inicial de esta droga en un estudio clínico clorhidrato de glimepirida/metformina fue de 2 mg/500 mg que se aumentó gradualmente hasta 8 mg/2000 mg de clorhidrato de glimepirida/metformina de acuerdo con los resultados del monitoreo de glucosa en sangre. Aunque la monoterapia con glimepirida general tuvo pocos efectos adicionales cuando se dosifica a 4 mg o más al día, algunos pacientes mostraron un mejor control metabólico cuando la dosis se aumentó hasta 6 mg (u 8 mg). Cuando se cambia de la terapia de combinación, este medicamento debe ser administrado basado en el método de dosificación y administración de clorhidrato de glimepirida y metformina que está siendo actualmente administrado en combinación.

Aunque la dosis anterior fue omitida, no debe haber una sobredosis de este medicamento para la siguiente dosis.

Administración con precauciones especiales

Se requiere un monitoreo cuidadoso durante la primera semana de tratamiento, debido a un mayor riesgo de hipoglucemia. Los pacientes o condiciones en riesgo de hipoglucemia son los siguientes;

1. Falta de voluntad o incapacidad del paciente para cooperar (más común en pacientes de edad avanzada)
2. Desnutrición, comidas irregulares, saltarse las comidas
3. El desequilibrio entre el esfuerzo físico y la ingesta de hidratos de carbono, miokinesis severa
4. El consumo de alcohol
5. Insuficiencia renal (puede dar lugar a una reacción más sensible al efecto hipoglucemiante de la glimepirida descenso)
6. Insuficiencia hepática grave
7. La sobredosis con esta droga
8. Ciertos trastornos no compensados del sistema endocrino (por ejemplo, trastornos de la función de la tiroides y en la pituitaria anterior o la insuficiencia suprarrenal): puede afectar el metabolismo de hidratos de carbono o contrarregulación de la hipoglucemia
9. La administración concomitante de otros medicamentos (ver Interacciones)

Si tales factores de riesgo de hipoglucemia están presentes, puede ser necesario ajustar la dosis de este fármaco o toda la terapia. Esto también se aplica siempre que se produzca la enfermedad durante el tratamiento o cambios en el estilo de vida del paciente. Esos síntomas de hipoglucemia que reflejan contrarregulación adrenérgica del organismo (ver 5. Precauciones generales) pueden ser más leves o ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente, en los ancianos, y donde hay neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos simpaticolíticos.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene alguna duda sobre la administración.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- 1) Pacientes con diabetes mellitus (tipo I) y dependencia a la insulina (por ejemplo, los

pacientes diabéticos con un historial de cetonemia), cetonemia diabética, coma diabético o precoma, acidosis metabólica aguda o crónica.

- 2) Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los excipientes de este medicamento, o sulfonilureas, sulfonamidas, o biguanidas.
- 3) No hay experiencia en pacientes con disfunción hepática grave o hemodiálisis. En caso de trastornos graves de la función hepática o renal, se requiere un cambio a la insulina para conseguir un control adecuado de glucosa en la sangre.
- 4) Las mujeres que están o se sospecha que están embarazadas, madres lactantes.
- 5) Los pacientes susceptibles de acidosis láctica, los pacientes con antecedentes de acidosis láctica, insuficiencia renal o disfunción renal (por ejemplo, como se sugiere en los niveles de creatinina plasmática de 1,5 mg/dL [varones], 1,4 mg/dL [hembras], o aclaramiento de creatinina anormal).
- 6) Los pacientes que reciben exámenes radiológicos que impliquen el uso de materiales de contraste yodados intravasculares (por ejemplo, Urografía intravenosa, colangiografía intravenosa, angiografía y tomografía computarizada (TC) con materiales de contraste intravasculares) (Tales pruebas pueden conducir a la disfunción renal aguda y se han asociado con acidosis láctica en pacientes tratados con este fármaco. Por lo tanto, en pacientes para los que se planifican estas pruebas, la metformina debe suspenderse antes o durante la prueba de diagnóstico, la función renal debe reevaluarse al menos 48 horas después y volver a administrarse hasta que se estabilice. Además, no debe administrarse a pacientes con síntomas agudos (deshidratación, infección grave, shock, etc.) que puedan alterar la función renal.
- 7) Infección grave, antes y después de la cirugía [En el curso de la cirugía con anestesia general, espinal y epidural, este medicamento debe suspenderse temporalmente (excepto en cirugías menores donde no hay restricciones en la ingesta de alimentos y líquidos). Cuando la ingesta oral del paciente se recupere puede ser administrado nuevamente, después de que se encuentre estable la función renal o al menos 48 horas después de la cirugía], pacientes con trauma severo
- 8) Pacientes desnutridos, hambrientos o debilitados o pacientes con insuficiencia suprarrenal o pituitaria.
- 9) Disfunción hepática (dado que la función hepática deteriorada se ha asociado con algunos casos de acidosis láctica, este medicamento se debe evitar en general, en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática), infarto pulmonar, disfunción pulmonar grave, u otra condición probable para acompañar a la hipoxia (insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, trauma), el consumo excesivo de alcohol, deshidratación, trastornos gastrointestinales como diarrea y vómitos.
- 10) El paciente con insuficiencia cardíaca congestiva que requiere tratamiento farmacológico y de infarto de miocardio reciente, pacientes con trastornos circulatorios graves o pacientes con problemas respiratorios.
- 11) Puesto que este medicamento contiene lactosa, no se debe administrar a un paciente que tiene una enfermedad genética como la intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Advertencias

- 1) Se puede producir acidosis láctica grave o hipoglucemia. Se han notificado casos de muerte

por acidosis láctica.

La acumulación de metformina se produce en una rápida disminución de la función renal y aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (diarrea intensa, vómitos, fiebre o disminución de la ingesta de líquidos), se debe interrumpir temporalmente la administración de metformina y se recomienda informar al médico.

Los medicamentos que pueden causar insuficiencia renal aguda (antihipertensivos, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos) deben administrarse con precaución en pacientes que toman metformina. Otros factores de riesgo asociados con la acidosis láctica, así como el uso concomitante con medicamentos que pueden causar acidosis láctica, incluyen la ingesta excesiva de alcohol, insuficiencia hepática, diabetes mellitus no controlada, cetosis, ayuno prolongado y todas las afecciones asociadas con la hipoxia. (Consulte la Sección 3.3. Contraindicaciones y 3.5. Interacciones)

Diagnóstico: Se debe informar a los pacientes y/o cuidadores sobre el riesgo de acidosis láctica. En caso de sospecha de síntomas, el paciente debe dejar de tomar metformina y buscar tratamiento de emergencia de inmediato. Los resultados de las pruebas de diagnóstico fueron un pH sanguíneo más bajo ($<7,35$), un aumento de la concentración plasmática de lactato ($> 5 \text{ mmol / L}$), una diferencia de aniones y un aumento de la relación lactato/piruvato.

Función renal: la tasa de filtración glomerular debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento y periódicamente a partir de entonces. La metformina está contraindicada en pacientes con una tasa de filtración glomerular de menos de $45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ y debe suspenderse temporalmente en condiciones que alteren la función renal. La reducción de la función renal en los ancianos es común y asintomática. Se debe tener especial precaución en situaciones en las que la función renal pueda verse afectada, como al iniciar un tratamiento con antihipertensivos, diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos.

2) Aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular

Se ha informado que la administración del fármaco hipoglucemiante oral se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento con dieta sola o con dieta e insulina. Esta advertencia se basa en el estudio realizado por la University Group Diabetes Program (UGDP) para evaluar la eficacia de los fármacos reductores de la glucosa en prevenir o retrasar complicaciones vasculares en pacientes con diabetes mellitus no dependiente de la insulina.

Pacientes que reciben dosis altas de tolbutamida (1.5 g/día) o dieta y dosis prescritas de fenformina (100 mg/día) informaron a la UGDP que la tasa de mortalidad cardiovascular era aproximadamente 2.5 veces mayor que la de los pacientes que solo recibieron dieta, lo que provocó la interrupción de estos dos grupos de administración. A pesar de las objeciones a la interpretación de estos resultados, los hallazgos del estudio de UGDP proporcionan una base razonable para estas advertencias. Los pacientes deben ser informados de los posibles riesgos y beneficios de este fármaco y otras formas de tratamiento.

Aunque este estudio incluyó sólo un fármaco de la familia de las sulfonilureas (tolbutamida) y una de las biguanidas (fenformina), en vista de la similitud del mecanismo de acción y estructura química entre fármacos en diversos campos, se debe considerar que esta advertencia puede aplicarse a otros fármacos antidiabéticos relacionados.

Precauciones

- 1) Hipoglucemia: Se sabe por otras sulfonilureas que, a pesar de las contramedidas inicialmente exitosas, la hipoglucemia puede reaparecer. Los pacientes deben, por lo tanto, permanecer bajo estrecha observación de un médico o farmacéutico.

Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen dolor de cabeza, hambre voraz, náuseas, vómitos, fatiga, para conciliar el sueño, cansancio, somnolencia, trastornos del sueño, inquietud, agresividad, problemas de concentración, problemas de estado de alerta y reacciones, depresión, confusión, trastornos del habla, afasia, trastornos visuales, temblor, parestias, alteraciones sensoriales, mareos, pérdida del autocontrol, delirio, convulsiones cerebrales, pérdida de conciencia, coma, respiración superficial y bradicardia. Además, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden estar presentes como sudoración, piel húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico grave puede parecerse a la de un accidente cerebrovascular. La hipoglucemia severa requiere más tratamiento inmediato y seguimiento por un médico, en algunas circunstancias, la atención hospitalaria de pacientes hospitalizados. La hipoglucemia puede ser controlado casi de inmediato por la ingesta inmediata de carbohidratos (glucosa o azúcar, por ejemplo, terrones de azúcar, jugo de frutas, incluido el azúcar, el té incluido el azúcar, y etc.). Los pacientes deben llevar aproximadamente al menos 20 gramos de azúcar por esto. Los pacientes y su familia deben ser educados acerca de los factores de peligrosidad, síntomas, tratamiento y riesgo de hipoglucemia. La ayuda puede ser necesaria a partir del otro para evitar complicaciones. Los edulcorantes artificiales no tienen ningún efecto en el control de la glucosa en sangre.

- 2) La acidosis láctica: La acidosis láctica es una rara, pero grave complicación metabólica que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina durante el tratamiento con este fármaco. El 50% de los casos son mortales. La acidosis láctica ocurre con frecuencia en insuficiencia renal aguda, enfermedad cardiopulmonar y sepsis. La acidosis láctica puede aparecer en asociación con afecciones fisiopatológicas, incluida la diabetes, en presencia de hipoperfusión e hipoxia tisular importantes.

La acidosis láctica se caracteriza por niveles elevados de lactato en la sangre (> 5 mmol/L), disminución del pH de la sangre, alteraciones electrolíticas con un aumento de la brecha de aniones, y el aumento de la relación lactato/piruvato. Cuando la metformina está implicada como la causa de la acidosis láctica, los niveles plasmáticos de metformina $> 5 \mu\text{g}/\text{mL}$ se encuentran generalmente.

La incidencia de acidosis láctica en pacientes que recibían metformina HCl es muy baja

(aproximadamente 0.03 casos/1.000 pacientes/año, con aproximadamente 0.015 casos fatales /1.000 pacientes/año). Los casos notificados se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal significativa, incluyendo tanto la enfermedad renal endógena y la perfusión renal, a menudo en el contexto de múltiples problemas concomitantes médicos/quirúrgicos y múltiples medicaciones concomitantes.

El riesgo de acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal y la edad del paciente. Además, este medicamento debe suspenderse de inmediato en presencia de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación, o septicemia.

Debido a que la función hepática deteriorada puede limitar significativamente la capacidad de despejar el lactato, este medicamento debe evitarse generalmente en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática. Los pacientes deben ser advertidos contra el consumo excesivo de alcohol, ya sea aguda o crónica, a la hora de tomar este medicamento, ya que el alcohol potencia los efectos de la metformina HCl sobre el metabolismo del lactato.

El inicio de la acidosis láctica a veces es difícil de distinguir y se acompaña de síntomas inespecíficos como malestar, dolor muscular, aumento de la respiración, dolor y alteración de la conciencia y dolor abdominal inespecífico. Puede haber hipotermia, hipotensión y acidosis característica. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de la posible importancia de estos síntomas, y se debe indicar a los pacientes que notifiquen a su médico de inmediato si se presentan síntomas

Electrolitos plasmáticos, cetonas, glucosa en sangre, pH sanguíneo, niveles de lactato y niveles de metformina en la sangre pueden ser útiles para identificar la acidosis láctica. Una vez que el paciente está estabilizado con cualquier nivel de dosis de esta droga, los síntomas gastrointestinales, que son comunes al inicio del tratamiento con metformina, es poco probable que sea relacionado con las drogas. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad grave.

Los niveles en ayunas de lactato en plasma venoso por encima del límite superior de la normalidad, pero menos de 5 mmol/L en los pacientes que toman este medicamento no necesariamente indican acidosis láctica inminente y puede ser explicable por otros mecanismos, como la diabetes o la obesidad como mal controlada, la actividad física vigorosa, o problemas técnicos en el manejo de muestras.

La acidosis láctica se debe sospechar en cualquier paciente diabético con acidosis metabólica que carece evidencia de cetoacidosis (ketouria y cetonemia).

La acidosis láctica es una emergencia médica que debe ser tratada en un hospital. En un paciente con acidosis láctica que está tomando este medicamento, el medicamento debe interrumpirse de inmediato y realizarse medidas generales de apoyo rápidamente. Debido a que la metformina HCl es dializable (con una depuración de hasta 170 ml / min bajo buenas condiciones hemodinámicas), se recomienda la hemodiálisis pronta para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada. Esta gestión a menudo resulta en la reversión inmediata de los síntomas y la recuperación.

- 3) Los niveles adecuados de glucosa en sangre deben mantenerse de forma concomitante con dieta y ejercicio, si es necesario mediante la pérdida de peso, así como tomando este medicamento regularmente. Los signos clínicos de los niveles de glucosa en la sangre mal controlados incluyen oliguria, sed, polidipsia, piel seca, y etc.
- 4) Al inicio de la administración, los pacientes deben ser informados por su médico o farmacéutico acerca de los posibles riesgos y las ventajas de esta droga. También deben ser informados acerca de la importancia del cumplimiento de las instrucciones de la dieta y de un programa de ejercicio regular. Debe hacerse hincapié en que la cooperación activa del paciente es importante.
- 5) La respuesta a todas las terapias diabéticas debe controlarse mediante mediciones periódicas de glucosa en sangre en ayunas y los niveles de hemoglobina glicosilada, con el objetivo de disminuir estos niveles hacia el rango normal. Durante ajuste de la dosis inicial, la glucosa en ayunas se puede utilizar para determinar la respuesta terapéutica. Después de ello, tanto la glucosa y la hemoglobina glicosilada deben ser controlados. Las mediciones de la hemoglobina glicosilada pueden ser especialmente útiles para evaluar el control a largo plazo.
- 6) Si un paciente recibe un tratamiento de otro médico o farmacéutico (por ejemplo, hospitalización, accidente, necesidad de atención médica en días festivos, etc.), el paciente debe informarles de su situación actual de diabético y la medicación anterior.
- 7) En situaciones de estrés excepcionales (por ejemplo, trauma, cirugía, infecciones febriles) la regulación de la glucosa en sangre puede deteriorarse, y un cambio temporal a la insulina puede ser necesario para mantener un buen control metabólico.
- 8) En caso de administración, comience con una pequeña cantidad y controle regularmente el azúcar en sangre y en orina (también se recomienda medir la proporción de hemoglobina glicosilada con regularidad). Verifique la efectividad del medicamento y, si el efecto es insuficiente, cambie a otro tratamiento lo antes posible.
- 9) Alertas y reacciones pueden verse afectadas debido a hipo o hiperglucemia, especialmente cuando se inicia o se modifica el tratamiento o cuando este fármaco no se toma con regularidad. Esto puede afectar la capacidad de conducir o manejar maquinaria.
- 10) El monitoreo de la función renal: se sabe que la Metformina se excreta principalmente por el riñón y el riesgo de acumulación de metformina y acidosis láctica aumenta con el grado de deterioro de la función renal. Por lo tanto, los pacientes con niveles de creatinina en plasma por encima del límite superior de lo normal para su edad no deben recibir este medicamento. Las pruebas de función renal deben realizarse antes del inicio del tratamiento y al menos una vez al año a partir de entonces para confirmar que el fármaco es normal. Los pacientes y los pacientes de edad avanzada con un aclaramiento de creatinina inferior al normal deben someterse a pruebas de función renal al menos 2-4 veces al año. Si el aclaramiento de creatinina $<45 \text{ ml / min}$ o la tasa de filtración glomerular $<45 \text{ ml / min} / 1.73 \text{ m}^2$), suspenda el tratamiento. Circunstancias que pueden conducir a una insuficiencia renal

rápida, como deshidratación (vómitos o diarrea intensos o persistentes) o inicio de medicamentos que afectan la función renal (como antihipertensivos o diuréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)) Se requiere atención especial. En estas situaciones agudas, se debe interrumpir la administración de metformina de forma inmediata y temporal.

- 11) El uso de medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o disposición de metformina: medicamento(s) concomitante(s) que pueden afectar a la función renal o causar alteración hemodinámica significativa o pueda interferir con la disposición de este medicamento, tales como fármacos catiónicos que se eliminan por secreción tubular renal, se deben utilizar con precaución. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en la función renal pueda estar alterada, por ejemplo al iniciar el tratamiento antihipertensivo o terapia diurética y al iniciar el tratamiento con un AINE.

- 12) Síntomas similares a los de diabetes: Este medicamento debe ser recetado sólo para los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II. También se debe prestar atención a las enfermedades que acompañan a los síntomas de la diabetes (diabetes renal, trastorno de metabolismo de la glucosa geriátrica, mal funcionamiento de la tiroides, etc.), incluyendo la intolerancia a la glucosa o glucosa en orina positivos, con excepción de la diabetes.

- 13) Ajuste durante el tratamiento: En algunos pacientes, antidiabéticos orales pueden que no sean ya necesarios o puede requerirse una reducción de la dosis. La eficacia de los fármacos antidiabéticos orales disminuye en muchos pacientes durante un período de tiempo debido a tales como la progresión de la enfermedad subyacente o complicación de la infección. Por lo tanto, la continuación, la dosis y drogas concurrentes deben decidirse sobre la base de la ingesta de alimentos, el cambio de peso, glucosa en la sangre y la infección, etc.

- 14) Estados hipóxicos: El colapso cardiovascular (shock) por cualquier causa, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por la hipoxia se han asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurren este tipo de eventos en los pacientes en esta terapia de drogas, la droga debe suspenderse de inmediato.

- 15) El consumo de alcohol: Se sabe que el alcohol potencia el efecto de la metformina sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes, por lo tanto, deben ser advertidos contra el consumo excesivo de alcohol, aguda o crónica, mientras reciben este medicamento.

- 16) Los niveles de vitamina B12: Una disminución a niveles subnormales de los niveles previamente normales de plasma de vitamina B12, sin manifestaciones clínicas, se observa en aproximadamente el 7% de los pacientes tratados con metformina en ensayos clínicos controlados de 29 semanas de duración. Tal disminución, posiblemente debido a la interferencia con la absorción de B12 desde el complejo del factor intrínseco-B12, es, sin embargo, muy rara vez asociada con anemia y parece ser rápidamente reversible con la interrupción de este fármaco o suplementos de vitamina B12. La medición de los parámetros hematológicos en forma anual se recomienda en pacientes que utilizan este medicamento y cualquier anomalía aparente debe ser investigada y manejada adecuadamente. Ciertos individuos (aquellos con insuficiencia de vitamina B12 o la ingesta de calcio o absorción) parecen estar predispuestos a desarrollar los niveles de vitamina B12 subnormales. En estos pacientes, las mediciones de vitamina B12 sérica de rutina en dos a intervalos de tres años pueden ser útiles.
- 17) Cambio en el estado clínico de la diabetes previamente controlada: Un paciente diabético previamente bien controlado con tabletas de metformina que desarrolle anomalías de laboratorio o enfermedad clínica (especialmente fatiga, enfermedad mal definida) debe evaluarse rápidamente la evidencia de cetoacidosis o acidosis láctica. La evaluación debe incluir electrolitos plasmáticos y cetonas, glucemia y, si está indicado, pH sanguíneo, lactato, piruvato y metformina HCl niveles. Si se produce cualquier forma de acidosis, la metformina HCl tratamiento debe ser detenido inmediatamente y otras medidas correctivas apropiadas iniciadas.
- 18) Pérdida del control de la glucosa en sangre: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético está expuesto a estrés tal como fiebre, temblores, infección o cirugía, puede producirse una pérdida temporal del control de la glucemia. En esos momentos, puede ser necesario retener esta droga y administrar temporalmente la insulina. En caso de fallo secundario ocurrir con metformina HCl terapia combinada/sulfonilurea, puede ser necesario considerar alternativas terapéuticas, incluyendo la iniciación de la terapia con insulina.
- 19) Empleados de trabajos específicos: Los pacientes que trabajan en lugares de gran altitud conducir un coche debe tener cuidado porque la acidosis láctica severa o grave hipoglucemia tardía rara vez pueden ocurrir. Y, el riesgo de acidosis láctica e hipoglucemia debe estar plenamente informado de los pacientes y su familia por precaución especial.
- 20) Información para los pacientes: Los pacientes deben ser informados de la seguridad, eficacia y modos alternativos de la terapia de esta droga. También deben ser informados acerca de la importancia de tener una comida regular y cumplir con las instrucciones de la dieta, de un programa de ejercicio regular y de las inspecciones periódicas de glucosa en la sangre, hemoglobina glicosilada, la función renal y los parámetros hematológicos. Y los pacientes con obesidad deben mantener una dieta baja en calorías. Los riesgos de acidosis láctica, sus síntomas, y las condiciones que predisponen a su desarrollo, como se señala en las secciones de Advertencias y Precauciones Generales deben explicarse a los pacientes. Los pacientes deben ser advertidos de suspender este medicamento de inmediato y notificar de inmediato a su profesional de la salud si se producen hiperventilación inexplicable, mialgia, malestar general, somnolencia inusual u otros síntomas no específicos. Una vez que el paciente está estabilizado con cualquier nivel de dosis de esta droga, los síntomas gastrointestinales, que son comunes al inicio del tratamiento con metformina, es poco probable que sea relacionado con las drogas. La aparición posterior de síntomas gastrointestinales podría deberse a acidosis láctica u otra enfermedad grave. Un médico

debe explicar al paciente y la familia sobre el riesgo, los síntomas y la condición aparición de hipoglucemia. Los pacientes deben ser aconsejados contra el consumo excesivo de alcohol, ya sea aguda o crónica, mientras reciben este medicamento.

- 21) El tratamiento de los pacientes con deficiencia de G6PD con sulfonilureas puede conducir a una anemia hemolítica. Dado que la glimepirida pertenece a la clase de agentes de sulfonilurea, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y debe considerarse una alternativa no-sulfonilurea.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Glimepirida

Cuando otros fármacos se administran de forma concomitante o se retiran a un paciente que recibe este fármaco, pueden ocurrir aumentos y disminuciones no deseados en la acción hipoglucemiante la glimepirida. Basado en la experiencia con este fármaco y con otras sulfonilureas, las siguientes interacciones deben ser consideradas:

- 1) Este fármaco es metabolizado por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Este hecho debe considerarse en caso de administración concomitante de inductores del CYP2C9 (por ejemplo, rifampicina) o inhibidores (por ejemplo, fluconazol).
- 2) Drogas potenciadores la sangre-glucosa-efecto reductor: Insulina y productos contra la diabetes orales, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la ECA, alopurinol, esteroides anabólicos, hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, anticoagulantes cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, fenylramidol, fibratos, fluoxetina, guanetidina, ifosfamida, inhibidores de la MAO, miconazol, fluconazol, ácido para-aminosalicílico, pentoxifilina (alta dosis parenteral), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfonpirazona, claritromicina, sulfonamidas, tetraciclinas, tritocualina, trofosfamida, inhibidor simpático.
- 3) Drogas que debilitan el efecto hipoglucemiante en la sangre: acetazolamida, barbitúricos, corticosteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) o simpaticomiméticos, glucagón, laxantes (uso a largo plazo), ácido nicotínico (dosis alta), estrógenos, progestágenos, los anticonceptivos orales, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas, la clorpromazina, la isoniazida.
- 4) Los fármacos potenciadores o debilitadores de los antagonistas H2 efecto de glucosa en sangre, la clonidina, reserpina.
- 5) Los betabloqueantes reducen la tolerancia a la glucosa. La reducción de la tolerancia a la glucosa puede cambiar el control metabólico en pacientes diabéticos. Los betabloqueantes pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia (debido al fracaso de la lucha contra la regulación).
- 6) Las drogas que reducen o bloquean los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia: medicamentos simpaticolíticos, por ejemplo: Los betabloqueantes, la clonidina, guanetidina, reserpina.
- 7) Tanto la ingesta aguda como crónica de alcohol puede potenciar o debilitar la acción hipoglucemiante de la sangre de esta droga de manera impredecible.



FICHA TÉCNICA

- 8) Este medicamento puede potenciar o debilitar los efectos de los derivados de la cumarina anticoagulante.
- 9) Adsorbente de ácidos biliares: Colesevelam se une a la glimepirida y reduce la absorción de glimepirida en el tracto gastro-intestinal. No se observó ninguna interacción cuando glimepirida fue tomada al menos 4 horas antes de colesevelam. Por lo tanto glimepirida debe administrarse al menos 4 horas antes de colesevelam.

Metformina

- 1) La acidosis láctica puede ocurrir cuando se usa en combinación con los siguientes medicamentos, por lo que cuando se usa en combinación con estos medicamentos, observe cuidadosamente el estado del paciente antes de administrarlos.

Alcohol: el alcoholismo se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en casos de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática. Debe evitarse el uso de alcohol y drogas que contengan alcohol.

- Agente de contraste yodo: la metformina debe suspenderse antes o durante los procedimientos de imagen, y no debe volver a administrarse hasta que la función renal se reevalúe y se estabilice al menos 48 horas después.

- Medicamentos con fuerte nefrotoxicidad: algunos medicamentos pueden afectar negativamente a la función renal, aumentando el riesgo de acidosis láctica. Por ejemplo, gentamicina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos que incluyen inhibidores de COX II, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor de angiotensina II, diuréticos, especialmente diuréticos de asa y similares. Cuando estos fármacos se administran junto con metformina, se requiere una estrecha monitorización de la función renal.

- 2) La acción hipoglucemiante de la co-administración con los siguientes medicamentos puede potenciarse o debilitarse. Cuando se administran estos fármacos, el nivel de glucosa en la sangre y el paciente deben ser observados de cerca.
 - Drogas que potencian la acción hipoglucemiante: Insulina, sulfonamidas y productos sulfonilureas, meglitinidas (repaglinida, etc.), inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbose), esteroides anabólicos, guanetidina, salicilatos (aspirina, etc.), betabloqueantes (propranolol, etc.), inhibidores de la MAO, la ECA (enzima convertidora de angiotensina), los inhibidores
 - Medicamentos que debilitan la acción hipoglucemiante: epinefrina, simpaticomiméticos, corticosteroides, hormonas tiroideas, estradiol, estrógenos, anticonceptivos orales, tiazidas y otros diuréticos, pirazinamida, isoniazida, ácido nicotínico, phenothizines, fenitoína, antagonistas del calcio, beta-2-agonistas (salbutamol, formoterol, etc.)
- 3) Glibenclamida: En un estudio de interacción de dosis única en sujetos con diabetes tipo 2, la co-administración de metformina HCl y gliburida no se tradujo en ningún cambio, ya sea en la farmacocinética o la farmacodinamia de HCl de metformina. La disminución en la AUC y la C_{máx} de gliburida se observaron, pero eran muy variables. La naturaleza de una dosis única de este estudio y la falta de correlación entre los niveles en sangre de metformina HCl y efectos farmacodinámicos hacen que la importancia clínica de esta interacción incierta.

- 4) Furosemida: Estudio de interacción de dosis única, de metformina HCl-furosemida en sujetos sanos demostró que los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos se vieron afectadas por la co-administración. La furosemida aumentó la metformina HCl la concentración plasmática y la sangre C_{max} en un 22% y el AUC en la sangre en un 15%, sin cambios significativos en el aclaramiento renal de metformina HCl. Cuando se administra con metformina HCl, la C_{max} y el AUC de furosemida fueron 31% y 12% menor, respectivamente, que cuando se administra solo, y la vida media terminal se redujo en un 32%, sin cambios significativos en el aclaramiento renal de la furosemida. No existe información disponible sobre la interacción de metformina HCl y furosemida cuando se co-administrados crónicamente.
- 5) El nifedipino: Estudio de interacción de dosis única del fármaco metformina HCl- nifedipina en voluntarios sanos normales demostró que la administración conjunta de nifedipina aumento metformina HCl plasma C_{max} y el AUC en un 20% y 9%, respectivamente, y el aumento de la cantidad excretada en la orina. T_{máx} y la vida media no se vieron afectados. La nifedipina parece mejorar la absorción de la metformina HCl. La metformina HCl tuvo efectos mínimos sobre la nifedipina.
- 6) Medicamentos catiónicos: fármacos catiónicos (por ejemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim y vancomicina) que se eliminan por secreción tubular renal teóricamente tienen el potencial para la interacción con metformina HCl al competir por renal común sistemas de transporte tubulares. Esta interacción entre metformina HCl y cimetidina oral se ha observado en voluntarios sanos normales, tanto en dosis única y múltiple, metformina HCl-cimetidina estudios de interacción de fármacos, con un aumento del 60% en la metformina plasmática máxima HCl y concentraciones en sangre total y un 40% aumentar en el plasma y sangre entera metformina HCl AUC. No hubo cambios en la semivida de eliminación en el estudio de dosis única. La metformina HCl no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la cimetidina. Aunque tales interacciones siguen siendo teóricas (excepto cimetidina), cuidado del paciente monitoreo y ajuste de la dosis de metformina HCl y/o el fármaco interactúa se recomienda en pacientes que están tomando medicamentos catiónicos que se excretan a través del sistema de secreción tubular renal proximal.
- 7) Otros: En voluntarios sanos, la farmacocinética de metformina HCl y propranolol y HCl metformina e ibuprofeno no se vieron afectadas cuando se administró concomitantemente en estudios de interacción de dosis única. HCl metformina se despreciable a las proteínas plasmáticas y es, por lo tanto, menos propensos a interactuar con los medicamentos altamente unidos a proteínas tales como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol y probenecid, en comparación con las sulfonilureas, que se une ampliamente a las proteínas plasmáticas.
- 8) Transportadores de cationes orgánicos (OCT): la metformina es un sustrato de OCT1 y OCT2.
 - Cuando se combina con inhibidores de OCT1 (como verapamilo), la eficacia de la metformina puede disminuir.
 - Cuando se combina con inductores OCT1 (como rifampicina), la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina pueden aumentar.
 - Cuando se usa en combinación con inhibidores de OCT2 (cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isbuconazol, etc.), la excreción renal de metformina puede reducirse y la concentración sanguínea de metformina puede aumentar.
 - Cuando se combina con inhibidores de OCT2 y OCT1 (crizotinib, olaparib), puede afectar la excreción renal y la eficacia farmacológica de la metformina.Por lo tanto, cuando se coadministran metformina y estos medicamentos, la concentración sanguínea de metformina puede aumentar. Los inhibidores / agentes inductores de la OCT

pueden cambiar la eficacia de la metformina, por lo que, si es necesario, se puede considerar el ajuste de la dosis de metformina.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

- 1) Este medicamento no debe tomarse durante el embarazo puesto que teratogenicidad fue reportada en estudios en animales y acidosis láctica es fácil que ocurra en las mujeres embarazadas. Pacientes embarazadas o que planean un embarazo deben informar a su médico con el fin de reducir el riesgo de anomalía congénita del feto causada por niveles anormales de glucemia. Se recomienda que tales pacientes cambien a insulina para mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de un rango normal si es posible.
- 2) Este medicamento no debe ser tomado por mujeres en periodo de lactancia puesto que la glimepirida y metformina son excretados en la leche de ratas lactantes. Si es necesario, el paciente debe cambiar a insulina, o debe interrumpir la lactancia.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Los pacientes deben ser advertidos de conducir su vehículo o manejar maquinaria con precaución.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

- 1) La acidosis láctica: ver "Advertencias" y "Precauciones generales"
- 2) Hipoglucemia: ver "Advertencia" y "Precauciones generales"
- 3) Sistema gastrointestinal: síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, distensión abdominal, anorexia, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal) son las reacciones más comunes a metformina y se presentan con frecuencia en aproximadamente el 30% del grupo. Estos síntomas son generalmente transitorios y se resuelven espontáneamente durante el tratamiento continuado. Ocasionalmente, la reducción temporal de la dosis puede ser útil. En los ensayos clínicos, aproximadamente el 4% de los pacientes discontinuó metformina debido a reacciones gastrointestinales. Debido a que los síntomas GI durante la iniciación de terapia parecen estar relacionados con la dosis, pueden ser disminuidos por la escalada de dosis gradual y por tener los pacientes toman este medicamento con las comidas. Debido a que diarrea y/o vómitos significativos pueden causar deshidratación y azotemia extra renal, en tales circunstancias, este medicamento debe suspenderse temporalmente. Para los pacientes que se han estabilizado en esta droga, los síntomas gastrointestinales inespecíficos no deben atribuirse a la terapia, pero pueden estar relacionados con enfermedades concomitantes o acidosis láctica.
- 4) Sentidos especiales: Durante el inicio del tratamiento con metformina, aproximadamente el 3% de los pacientes pueden quejarse de un sabor desagradable o metálico, que por lo general se resuelven espontáneamente. Especialmente en el inicio del tratamiento, puede haber problemas temporales de visión debido al cambio en los niveles de glucosa en sangre.
- 5) Reacciones dermatológicas e hipersensibilidad: ocasionalmente reacciones, alérgicas o pseudoalérgicas (por ejemplo, eritema, prurito, urticaria o erupciones cutáneas) pueden ocurrir. La mayoría de estas reacciones son leves, pero pueden evolucionar hacia reacciones graves con disnea y una caída en la presión arterial, que a veces provocan un shock. En el caso de la urticaria por lo tanto, un médico debe ser notificado inmediatamente. Pueden producirse reacciones alérgicas

cruzadas con sulfonilureas o sulfonamidas y sus derivados.

- 6) Después de anomalías hematológicas se puede producir; En raras ocasiones, trombopenia, en casos aislados, leucopenia, o anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia puede desarrollarse. Debido a que se ha informado de que la anemia aplásica puede ocurrir con otras sulfonilureas, se debe realizar un seguimiento cuidadoso. Si esto ocurre, el medicamento debe interrumpirse y el tratamiento adecuado tomarse.

Los casos de trombocitopenia grave con recuento de plaquetas inferior a 10.000/ml y la púrpura trombocitopénica se han reportado en la experiencia post-comercialización (frecuencia no conocida).

- 7) Se observó una disminución del nivel de vitamina B12 en plasma en pacientes que toman metformina durante mucho tiempo. Nivel de ácido fólico de plasma no se redujo significativamente. Sólo se informó de anemia megaloblástica en relación con esta droga, pero los síntomas de la neuropatía no aumentaron. Por lo tanto, un seguimiento adecuado de vitamina B12 en plasma o suplemento parenteral periódica de vitamina B12 debe ser considerado.
- 8) Hepatobiliares: En algunos casos, se puede producir elevación de las enzimas y el deterioro de la función hepática (por ejemplo, colestasis e ictericia) del hígado, así como hepatitis que puede progresar a insuficiencia hepática.
- 9) Otros: En casos aislados, vasculitis alérgica, hipersensibilidad de la piel a la luz, o una disminución de la concentración sérica de sodio puede ocurrir.

Algunas reacciones adversas, incluyendo la hipoglucemia severa, el cambio hematológico especial, reacciones alérgicas o pseudo-alérgicas graves e insuficiencia hepática pueden ser potencialmente mortal en ciertas condiciones y si se producen estas reacciones, los pacientes deben informar a su médico de inmediato y dejar de tomar el medicamento hasta que tener las instrucciones del médico.

En la fase 1 y fase 3 de ensayos clínicos locales, no se han observado reacciones adversas inesperadas de esta droga a excepción de los de glimepirida y metformina ya conocido.

Agente único metformina

Eventos adversos en los niños: Los eventos adversos observados en un ensayo clínico de una cohorte de pequeño tamaño compuesto por niños de 10 a 16 años tratados con metformina durante 1 año, así como los eventos adversos publicados e informados de las experiencias posteriores a la comercialización fueron similares a los reportados en los adultos en cuanto a las características y la gravedad.

10) Experiencia post-comercialización en Corea

En un estudio de vigilancia de 6 años posterior a la comercialización en 1.235 pacientes con diabetes mellitus no insulina dependiente (tipo 2) para un nuevo examen del fármaco en Corea, la incidencia de eventos adversos, independientemente de la causalidad, se informó de que el 2,75% (34/1.235 pacientes, 35 casos). Este incluyen hipoglucemia en 0,81% (10/1.235 pacientes, 10 casos), dolor abdominal en el 0,57% (7/1.235 pacientes, 7 casos), distensión abdominal en 0,49% (6/1.235 pacientes, 6 casos), vómitos y dispepsia, en un 0,16% cada una (2/1.235 pacientes, 2 casos), hipertrofia prostática, palpitaciones, mareos, diarrea, náuseas, edema de la pierna, paro cardíaco, y el cáncer rectal en un 0,08% cada uno (1/1.235 pacientes, 1 caso). La incidencia de reacciones adversas a los medicamentos, donde la causalidad a este medicamento no se podía descartar se informó en 2,02% (25/1.235 pacientes, 26 casos), incluyendo la hipoglucemia en el 0,81% (10/1.235 pacientes, 10 casos), distensión abdominal y abdominal dolor en 0,49% cada uno (6/1.235 pacientes, 6 casos), palpitaciones, vómitos, dispepsia, y mareos en 0,08% cada uno (1/1.235 pacientes, 1 caso). Los eventos adversos graves incluyeron paro cardíaco, y el cáncer rectal en un 0,08% cada



FICHA TÉCNICA

uno (1/1.235 pacientes, 1 caso), ninguno de los cuales tenían una relación causal con este fármaco. Eventos adversos inesperados fueron dispepsia, en el 0,16% (2/1.235 pacientes, 2 casos), hipertrofia prostática, edema de la pierna y el cáncer rectal en un 0,08% cada uno (1/1.235 pacientes, 1 caso). De éstos, la dispepsia fue una reacción adversa a un medicamento, donde una relación causal con este fármaco no se puede descartar.

- Experiencia post-comercialización con terapia de agente único glimepirida (oral) en Corea En un estudio de vigilancia de 6 años posterior a la comercialización en 12.056 pacientes, la incidencia de eventos adversos, independientemente de la causalidad, se informó de que el 1,2% (149/12 056 pacientes, 181 casos). Hipoglucemia en el 0,75% (90/12 056 pacientes, 102 casos) fue el más frecuente ocurrieron eventos adversos, seguidos por el vértigo (mareos) en 0,08% (10/12 056 pacientes, 10 casos), la disfunción hepática en 0,07% (8/12 056 pacientes, 8 casos) y dolor abdominal en el 0,06% (7/12 056 pacientes, 7 casos). De éstos, los eventos adversos nuevas denuncias que no habían sido identificadas en los ensayos clínicos previos a la comercialización fueron artralgia, dispepsia, edema facial (2 casos cada uno), laimpotencia, la alopecia, enrojecimiento, y la gastritis (1 caso cada uno).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Debido a que este fármaco incluye glimepirida, la sobredosis de este medicamento puede producir hipoglucemia.

Tan pronto como se descubra una sobredosis de glimepirida, el médico debe ser notificado sin demora. El paciente debe tomar de inmediato azúcar, si es posible en forma de glucosa, a menos que un médico ya haya tomado responsabilidad por el tratamiento de la sobredosis. Hipoglucemia leve sin pérdida de conciencia o hallazgos neurológicos deben ser tratados activamente con glucosa oral y ajustes en la dosificación de medicamentos y/o patrones de comida. Cerrar monitoreo debe continuar hasta que el médico se asegura que el paciente está fuera de peligro.

El tratamiento consiste principalmente en la prevención de la absorción mediante la inducción de vómitos y luego beber refresco o agua que contiene carbón activado (absorbente) y sodio-sulfato (laxante). En caso de que se absorbe mucho de cantidad, lavado gástrico debe llevarse a cabo y el carbón activado y sulfato de sodio debe ser utilizado más tarde.

En particular, las sobredosis significativas y reacciones graves con signos tales como la pérdida de la conciencia o de otros trastornos neurológicos graves son emergencias médicas y requieren tratamiento inmediato y la admisión al hospital. Si se diagnostica o sospecha de coma hipoglucémico, el paciente debe recibir una inyección intravenosa rápida de solución concentrada de glucosa (por ejemplo, una inyección intravenosa rápida de una solución de glucosa concentrada 50% o 40 ml de solución de 20% seguido de una infusión continua de una más diluida (10%) solución de glucosa a una tasa que mantener la glucosa en sangre en un nivel por encima de 100 mg/dL). Alternativamente, en los adultos, la administración de glucagón, por ejemplo, en dosis de 0,5 a 1 mg i.v., s.c. o intramuscular, se puede considerar. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por un mínimo de 24 a 48 horas, porque la hipoglucemia puede recurrir tras una aparente recuperación clínica.

En particular en el tratamiento de la hipoglucemia por la ingesta accidental de glibeipirida en lactantes y niños de corta edad, la dosis de glucosa dada se debe ajustar con mucho cuidado y el nivel de glucosa en la sangre debe ser monitoreado de cerca.

Debido a que este fármaco incluye metformina, se puede producir acidosis láctica. La hipoglucemia no ha sido vista con metformina HCL en dosis de hasta 85g. La metformina es dializable con una distancia de hasta 170 ml/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. Por lo tanto, la hemodiálisis es el tratamiento más eficaz para la eliminación del fármaco acumulado de pacientes en los que se sospecha la sobredosis de metformina.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

La glibeipirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina de las células beta pancreática. Este efecto se basa en el aumento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa.

La metformina potencia el efecto de insulina. Se postula que la metformina disminuye la producción de glucosa hepática y mejora la sensibilidad a insulina por incremento del ingreso y utilización de la glucosa periférica. Adicionalmente, los efectos metabólicos de la metformina incrementan las reservas de glucógeno hepático en pacientes diabéticos (perono en pacientes no diabéticos) reduce la oxidación de acidos grasos y la formación de acetil coenzima A y podría disminuir la absorción de la glucosa intestinal.

Carcinogenicidad, mutagenicidad, deterioro de la concepción

Glibeipirida

1) No hubo evidencia de carcinogenicidad en ratas administradas a una dosis de hasta 5,000 ppm en una dieta completa durante 30 meses (aproximadamente 340 veces la dosis máxima recomendada para humanos basada en el área de superficie). En ratones, la administración de glibeipirida durante 24 meses aumentó los adenomas pancreáticos benignos relacionados con la dosis, que se consideraron el resultado de la estimulación pancreática crónica. En este estudio, la dosis sin efecto sobre la formación de adenomas en ratones fue de 320 ppm o 46-54 mg / kg / día en condición de dieta completa. Esto es aproximadamente 35 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 8 mg una vez al día según el área de superficie.

2) La glibeipirida estuvo libre de mutaciones en una serie de pruebas de mutación in vitro e in vivo.

3) La glibeipirida no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratones machos expuestos a dosis de hasta 2500 mg / kg (> 1700 veces la dosis humana máxima recomendada en función del área de superficie). La glibeipirida no afectó la fertilidad en ratas machos y hembras cuando se administró en dosis de hasta 4.000 mg / kg (aproximadamente 4.000 veces la dosis máxima recomendada en humanos según el área de superficie).

Metformina

1) Se realizó una prueba de carcinogenicidad a largo plazo con metformina sola a dosis de 900 mg / kg / día y 1500 mg / kg / día, respectivamente, en ratas (con una duración de 104 semanas) y ratones (con una duración de 91 semanas). Esta dosis es aproximadamente tres veces la cantidad máxima diaria para humanos en función del área de superficie corporal. No hubo evidencia de carcinogenicidad asociada con este fármaco en ratones machos y hembras. De manera similar, no hubo potencial tumorigénico en ratas macho. Sin embargo, se observó un aumento de pólipos uterinos intersticiales benignos en ratas hembras administradas a 900 mg / kg / día.

2) No hay evidencia del potencial de mutagenicidad de este fármaco en la prueba de mutación de reversión (S. Typhimurium), prueba de mutación genética (células de linfocitos de ratón), prueba de



FICHA TÉCNICA

anomalía cromosómica (linfocitos humanos) o prueba de micronúcleos in vivo (médula ósea de ratón). células).

3) La fertilidad en ratas macho y hembra no se vio afectada por este fármaco cuando se administró a una dosis alta de 600 mg / kg / día o aproximadamente el doble de la dosis máxima tolerada según el área de superficie corporal.

Otros

1) Efecto sobre el peso corporal: en comparación con otros agentes hipoglucemiantes de uso común (sulfonilureas, tiazolinedionas, etc.), la metformina es beneficiosa porque no causa aumento de peso en el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2. Mantenga o baje de peso para limitar otros factores de riesgo asociados con el aumento de peso. Con un uso prolongado, un control más estable del azúcar en sangre y un riesgo reducido de complicaciones diabéticas. En ensayos clínicos en adultos y niños, este medicamento mejoró el control glucémico con o sin aumento de peso.

2) Abuso y dependencia de sustancias: la metformina es un fármaco regenerador primario o secundario, pero no presenta propiedades farmacocinéticas que provoquen abuso a través de la adicción.

4.1 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Administración en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. No se han realizado estudios sobre la diabetes mellitus (MODY) en la edad de madurez en niños.

Metformina en monoterapia> Antes de iniciar el tratamiento con metformina, se debe determinar si el paciente tiene diabetes tipo 2. En ensayos controlados que duraron un año, se encontró que la metformina no tiene ningún efecto sobre el crecimiento y la maduración sexual, pero no hay resultados a largo plazo para estos puntos específicos. Por lo tanto, se recomienda monitorear cuidadosamente el efecto de la metformina sobre estos parámetros cuando se trate a niños, especialmente a niños prepúberes, con este medicamento.

Niños de 10 a 12 años: solo 15 niños de 10 a 12 años se inscribieron en un ensayo clínico controlado de niños y adolescentes. Aunque la eficacia y seguridad de la metformina en niños menores de 12 años no difieren de las de los niños de 12 años o mayores, se recomienda precaución especial al prescribir metformina en niños de 10 a 12 años.

Administración em pacientes geriátricos

Con respecto a la disminución de la función renal en los ancianos, la dosis de hidrocloreuro de metformina debe establecerse en la dosis mínima para obtener un efecto de control glucémico apropiado en función de la función renal del paciente, y se requiere una monitorización regular de la función renal. En general, la dosis máxima no se administra a los ancianos. Se sabe que el clorhidrato de metformina y la glimepirida se excretan principalmente por los riñones y, dado que la glimepirida se excreta en cantidades significativas a través de los riñones, existe el riesgo de efectos secundarios graves en pacientes con función renal inadecuada, por lo que debe usarse solo en pacientes. con función renal normal.

Efectos sobre los valores de las pruebas clínicas

Se debe realizar un control periódico de los valores hematológicos (p. Ej., Hemoglobina / hematocrito, índice de eritrocitos) y de la función renal (creatinina plasmática) al menos una vez al año. Rara vez se



FICHA TÉCNICA

observa anemia megaloblástica durante el tratamiento con metformina y, si se sospecha, debe confirmarse una posible deficiencia de vitamina B12.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Lactosa
Celulosa microcristalina
Povidona
Glicolato de almidón sódico
Crospovidona
Estearato de magnesio
Hidroxipropilmetilcelulosa
Macrogol
Cera de carnauba
Dioxido de titanio

5.2 INCOMPATIBILIDADES

No se han reportado.

5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

“Conservar a una temperatura no mayor a 30°C”

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Tenga cuidado de no ponerlo en otro recipiente ya que puede provocar un accidente o no es deseable en términos de calidad de mantenimiento

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en puntos especiales en la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6 REFERENCIA

Agencia Sanitaria COREA

Nombre del producto: Garymet Tablets 2/500mg



FICHA TÉCNICA

Titular: Daehan New Farm CO. Ltd

Registro: 5029

09/Abril/2020

URL: [의약품안전나라 > 통합검색 > 의약품등 정보검색 \(mfds.go.kr\)](#)

REVISIÓN LOCAL

Septiembre, 2021.

Alerta de Seguridad R.D. N°10522-2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA



AMARYL® M

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

Amaryl® M
Glimepirida/Metformina clorhidrato
Comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Amaryl® M 1mg/500mg contiene:

Glimepirida 1mg, metformina clorhidrato 500mg

Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Amaryl M® 2mg/1000mg contiene:

Glimepirida 2mg, metformina clorhidrato 1000mg

Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Amaryl M® 4mg/1000mg contiene:

Glimepirida 4mg, metformina clorhidrato 1000mg

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento en Diabetes tipo 2: Amaryl® M está indicado como terapia adjunta a la dieta y al ejercicio para bajar la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2 (conocida previamente como diabetes mellitus no insulina dependiente [DMNID]), cuya hiperglucemia no puede ser controlada sólo con dieta ni ejercicios.

- En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no dé lugar a un control adecuado de la glucemia.
- Para la sustitución de la terapia combinada con glimepirida y metformina.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

La dosificación de fármacos antidiabéticos se debe individualizar con base en los niveles de glucosa en sangre del paciente.

En general, se debe recomendar iniciar la dosis efectiva más baja y aumentarla dependiendo de los niveles de glucosa en sangre del paciente. Para esto debe haber una vigilancia adecuada de los niveles de glucosa en sangre.

Se debe administrar una o dos veces al día antes o con las comidas.



Cuando se cambia de la terapia combinada de glimepirida más metformina en presentaciones separadas, se deberá administrar Amaryl® M con base en la dosificación que se está tomando en la actualidad.

Recomendaciones para su uso en la insuficiencia renal:

- Evaluar la función renal antes de iniciar Amaryl® M y periódicamente después mediante la medición de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- Amaryl® M está contraindicado en pacientes con una TFGe por debajo de 30mL/min/1,73m².

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:

- Suspender Amaryl® M en el momento o antes de un procedimiento de contraste yodado en pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1,73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de obtención de imágenes; y reinicie Amaryl® M si la función renal es estable.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Excepto bajo circunstancias especiales, esta medicación no debe ser usada cuando existen los siguientes problemas médicos:

- Cetoacidosis diabética con o sin coma (esta condición debe ser tratada con insulina).
- Cualquier condición que necesite un control de glucosa sanguínea cercana como: quemadura severa, deshidratación, coma diabético, cetoacidosis diabética, como hiperosmolar no cetósido, infección severa, cirugía mayor, trauma severo.
- Condiciones asociadas con hipoxemia, como: insuficiencia cardiorrespiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio agudo, enfermedad hepática: severa, aguda o crónica, acidosis láctica: activa o historia previa, alteración de la función renal o enfermedad renal.
- Exámenes médicos o diagnósticos usando medio de contraste yodado intravascular como: angiografía, colangiografía intravenosa, tomografía computarizada, pielografía, urografía.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad a las sulfonilureas, sulfonamidas, biguanidas o cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a metformina.
- Insuficiencia renal grave (TFG3 inferior a 30mL/min/1.73 m²).
- Acidosis metabólica, incluida la cetoacidosis diabética.

El riesgo/beneficio debe ser considerado cuando existen los siguientes problemas médicos:

Insuficiencia adrenal condición de debilidad física, deterioro de la función hepática, malnutrición, insuficiencia de la pituitaria, deterioro de la función renal, fiebre alta, infección, cirugías, trauma, diarrea, gastroparesia, obstrucción intestinal, otras condiciones que causan retardo en la absorción de comida tales como: vómitos hipersensibilidad a la glimepirida.



Condiciones que causan hiperglucemia, como:

Cambios hormonales femeninos, hipercortisolismo no óptimamente tratado, estrés psicológico, hipertiroidismo no controlado óptimamente.

Condiciones que causan hipoglucemia, como:

Insuficiencia adrenal no controlada óptimamente, condiciones físicas debilitantes, malnutrición insuficiencia pituitaria no controlada óptimamente, hipotiroidismo no controlado óptimamente.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se puede necesitar una vigilancia estrecha durante la primera semana de tratamiento a causa del aumento del riesgo de hipoglucemia. Los siguientes son los pacientes o padecimientos que suponen un riesgo de hipoglucemia:

- 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 grave de la función hepática
- Sobredosificación de este fármaco
- 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 la hipoglucemia.
- Administración concomitante de algunas otras medicinas. En estos casos se hace necesaria una estrecha vigilancia de la glucemia y se debe reportar los síntomas de la hipoglucemia. Si están presentes dichos factores de riesgo de hipoglucemia, puede ser necesario ajustar la dosificación de este fármaco o toda la terapia. Esto también se aplica cuando sobreviene una enfermedad durante la terapia o cambios en el estilo de vida del paciente. Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contra-regulación adrenérgica del organismo pueden ser más leves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente en los ancianos y cuando existe neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina, u otros fármacos simpaticolíticos.

Acidosis Láctica

Se han reportado casos de acidosis láctica durante la post-comercialización, asociada a metformina, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia. Sin embargo, se han producido casos de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada a la metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (superior a 5 mmol/L), acidosis por anión gap (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente superiores a 5 mcg/mL. La metformina disminuye la absorción hepática



de lactato aumentando los niveles sanguíneos de lactato, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con riesgo.

Si se sospecha de acidosis láctica asociada a metformina, se deben instituir medidas generales de apoyo en un entorno hospitalario, junto con la interrupción inmediata de Amaryl® M. En los pacientes tratados con Amaryl® M con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis rápida para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (clorhidrato de metformina es dializable, con un alcaramiento de hasta 170mL/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha dado como resultado la reversión de los síntomas y la recuperación.

Educar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y si estos síntomas ocurren, instruirlos a suspender Amaryl® M y reportar estos síntomas a un profesional de la salud.

Insuficiencia Renal:

Los casos de acidosis láctica asociados a metformina durante la fase post-comercialización se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la metformina es sustancialmente excretada por el riñón.

- Antes de iniciar Amaryl® M, obtenga un TFGe.
- Amaryl® M está contraindicado en pacientes con un TFGe inferior a 30mL/min/1,73 m². La iniciación de Amaryl® M no se recomienda en pacientes con TFGe entre 30-45mL/min/1,73m².
- Obtener la TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman Amaryl® M. En los pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, los ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.
- En pacientes que se encuentran tomando Amaryl® M, cuyo TFGe desciende por debajo de 45 mL/min/1,73m², se debe evaluar en beneficio y el riesgo de continuar con la terapia.

Interacciones con Medicamentos

El uso concomitante de Amaryl® M con determinados medicamentos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deteriora la función renal, producen cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos). Por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente de los pacientes.

Pacientes con 65 años o más

El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de padecer insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Estudios Radiológicos con Contraste

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha conducido a una disminución aguda de la función renal y a la aparición de acidosis láctica. Detener Amaryl® M en el momento o antes de un procedimiento con contraste yodado, en



pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1,73m². En pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, insuficiencia cardíaca o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial, reevalúe la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie Amaryl® M si la función renal es estable.

Cirugía y Otros Procedimientos

La restricción de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos o de otro tipo puede aumentar el riesgo de agotamiento de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. Amaryl® M debe interrumpirse temporalmente mientras los pacientes tienen restricción de alimentos y de ingesta de líquidos.

Estados Hipóxicos

Varios casos de acidosis láctica en la fase post-comercialización asociada a la metformina ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañaba de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, sepsis y otras condiciones asociadas con hipoxemia se ha asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurran tales eventos, discontinúe Amaryl® M.

Consumo Excesivo de Alcohol

El alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, mientras reciben Amaryl® M.

Deterioro Hepático

En pacientes con insuficiencia hepática se han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro del aclaramiento del lactato que resulta en altos niveles sanguíneos de lactato. Por lo tanto, evite el uso de Amaryl® M en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Uso en niños

No se han establecido la seguridad y la eficacia en los niños. No se han hecho estudios en la diabetes de los jóvenes que aparece en la madurez (MODY).

Uso en ancianos

Se sabe que la metformina se excreta en grado sustancial por el riñón y dado que el riesgo de reacciones adversas serias con el fármaco es mayor en pacientes que sufren deterioro de la función renal, sólo se debería usar en pacientes con función renal normal. Puesto que el envejecimiento se asocia con una reducción de la función renal, la metformina deberá ser usada con precaución conforme la edad avanza. Se debe tener cuidado con la selección de la dosis y basarla en una vigilancia cuidadosa y regular de la función renal. En general, en los pacientes ancianos la metformina no se deberá titular hasta la dosis máxima.

No se encontraron diferencias farmacocinéticas en pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 65 años de edad, cuando se les compara con pacientes más jóvenes que 65 años de edad que tomen



glimepirida. Sin embargo, el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma (AUC) en estado constante para el paciente mayor era cerca del 13% más bajo que para el paciente más joven. También el peso-ajustado de aclaramiento para el paciente más viejo era cerca del 11% más alto que para el paciente más joven.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad madura. En adición, dichos pacientes son más propensos a tener deterioro de la función renal, la cual puede incrementar la sensibilidad al efecto de la glimepirida en bajar la glucosa.

La terapia en estos pacientes debe ser iniciada con la dosis mínima de glimepirida.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Alcohol, cimetidina, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim, vancomicina, fluconazol, cloranfenicol, alopurinol, acetazolamida, barbitúricos, clonidina, reserpina, guanetidina, cumadina, antibióticos nefrotóxicos, gentamicina, epinefrina, ácido nicotínico, gliburida, furosemida, nifedipino, compuestos catiónicos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida.

Medicamentos que causan hiperglucemia, como:

Anticonceptivos orales, que contengan estrógenos; corticoesteroides; diuréticos; tiazidas, isoniazida, niacina, fenotiazidas, especialmente clorpromazina; fenitoína, agentes simpaticomiméticos; hormonas tiroideas; miconazol; simpatolíticos, tales como agentes beta-bloqueadores adrenérgicos.

Medicamentos que causan hipoglucemia, como:

Clofibrato, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), probenecid, propranolol, rifabutina, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas de larga acción, sulfonilureas.

Medicamentos con alta capacidad de unión a las proteínas, tales como:

Drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINEs), anticoagulantes derivados de la cumarina, cloranfenicol, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), probenecid, salicilatos, sulfonamidas.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica:

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan con frecuencia una disminución del bicarbonato en suero e induce un gap no aniónico, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con Amaryl® M puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Considere una monitorización más frecuente en estos pacientes.

Medicamentos que reducen la Depuración de Metformina:

Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal (por ejemplo, fármacos catiónicos tales como cimetidina) tienen el potencial de interacción con metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal y pueden aumentar la acumulación de metformina y el riesgo de acidosis láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.

**Alcohol:**

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato. Advertir a los pacientes respecto la ingesta excesiva de alcohol mientras reciben Amaryl® M.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Este fármaco 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.

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.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han reportado.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes indicaciones requieren atención médica.

Incidencia menos frecuente:

Hipoglucemia (ansiedad, visión borrosa, sudor frío, coma, confusión, piel pálida, dificultad en la concentración, somnolencia, excesivo apetito, aceleración de latidos cardíacos, dolor de cabeza, náusea, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, convulsiones, temblor, desórdenes al hablar, cansancio o debilidad inusual).

Incidencia rara:

Reacciones alérgicas en la piel (eritema, erupciones morbiliformes o maculopapular, prurito, urticaria); visión borrosa y cambios en la acomodación; hiponatremia (depresión, mareos, dolor de cabeza, letargo, náuseas, hinchazón o tumefacción de la cara, tobillos o manos con progresión a convulsiones ocasionales, como o estupor), anemia megaloblástica; acidosis láctica.

Nota: Las reacciones alérgicas de la piel pueden ser transitorias o pueden desaparecer con el uso de Amaryl® M. Sin embargo, si las reacciones a la piel persisten, el uso de Amaryl® M deberá ser discontinuado.

Las siguientes indicaciones requieren atención médica sólo si persisten o son molestas.

Incidencia menos frecuente o rara:

Diarrea, mareo, dolor gastrointestinal, flatulencia, dolor de cabeza, náuseas, cansancio inusual o debilidad, vómitos, anorexia, sabor metálico, pérdida de peso.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Dado que este fármaco tiene glimepirida, la sobredosificación puede producir hipoglucemia. La hipoglucemia leve sin pérdida de conocimiento o hallazgos neurológicos se debe tratar de forma radical con glucosa oral y ajustes de la dosificación del fármaco o los patrones de alimentación. La



vigilancia estrecha debe continuar hasta cuando el médico se asegura que el paciente está fuera de peligro.

Las reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones, u otras afecciones neurológicas se presentan con poca frecuencia, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se diagnostica o sospecha un coma hipoglucémico, el paciente debe recibir la inyección intravenosa rápida de una solución concentrada de glucosa (50%). Esto debe ir seguido de una infusión continua de una solución más diluida (10%) de glucosa a una velocidad que mantenga la glucemia en un nivel por encima de 100 mg/dL. Los pacientes deberán someterse a estrecha vigilancia durante un mínimo de 24 a 48 horas, dado que la hipoglucemia puede reaparecer después de una aparente recuperación clínica.

Dado que este fármaco incluye metformina, se puede presentar una acidosis láctica. No se ha visto hipoglucemia con la ingestión de hasta 85 gramos de clorhidrato de metformina. La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por tanto, la hemodiálisis puede ser utilizada para eliminar el fármaco acumulado en los pacientes en quienes se sospecha una sobredosificación de metformina.

Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente, está indicada infusión intravenosa de solución concentrada de glucosa (para adultos, por ejemplo, iniciando con 40 ml de solución al 20%). Alternativamente, en adultos puede considerarse la administración de glucagón, en dosis, por ejemplo, de 0.5 a 1 mg i.v., s.c. o i.m.

En particular, cuando se trata la hipoglucemia debido a una ingesta accidental de Amaryl® M en infantes y niños, la dosis de glucosa administrada debe ser cuidadosamente ajustada en vista de la posibilidad de que se produzca una hipoglucemia peligrosa, y debe ser controlada mediante el estrecho monitoreo de la glucosa sanguínea.

Después de que se ha completado el reemplazo agudo de glucosa, usualmente es necesario administrar una infusión intravenosa de glucosa en una concentración más baja, para asegurar que la hipoglucemia no recurra. El nivel de glucosa en la sangre del paciente debe ser cuidadosamente monitoreado durante al menos 24 horas.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Este efecto se basa en el aumento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa.

La metformina potencia el efecto de insulina. Se postula que la metformina disminuye la producción de glucosa hepática y mejora la sensibilidad a insulina por incremento del ingreso y utilización de glucosa periférica. Adicionalmente, los efectos metabólicos de la metformina incrementan las reservas de glucógeno hepático en pacientes diabéticos (pero no en pacientes no-diabéticos), reduce la oxidación de ácidos grasos y la formación de acetil coenzima A y podría disminuir la absorción de glucosa intestinal.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No disponible.



4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

No disponible.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Celulosa microcristalina PH-101

Dióxido de silicio coloidal

Polividona K-90

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio

Opadry claro

Agua purificada.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

No aplica.

6 REFERENCIA

Plan de Farmacovigilancia Activa

Alerta de seguridad R.D. No. 10522-2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA

7 REVISIÓN LOCAL

Versión 1.0

Septiembre 2019



AMARYL® M

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, CONCENTRACIÓN, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL, FORMA FARMACÉUTICA

Amaryl® M
Glimepirida/Metformina clorhidrato
Comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Amaryl® M 1mg/500mg contiene:

Glimepirida 1mg, metformina clorhidrato 500mg

Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Amaryl M® 2mg/1000mg contiene:

Glimepirida 2mg, metformina clorhidrato 1000mg

Excipientes c.s.p.

Cada comprimido recubierto de Amaryl M® 4mg/1000mg contiene:

Glimepirida 4mg, metformina clorhidrato 1000mg

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento en Diabetes tipo 2: Amaryl® M está indicado como terapia adjunta a la dieta y al ejercicio para bajar la glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2 (conocida previamente como diabetes mellitus no insulina dependiente [DMNID]), cuya hiperglucemia no puede ser controlada sólo con dieta ni ejercicios.

- En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no dé lugar a un control adecuado de la glucemia.
- Para la sustitución de la terapia combinada con glimepirida y metformina.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Oral

La dosificación de fármacos antidiabéticos se debe individualizar con base en los niveles de glucosa en sangre del paciente.

En general, se debe recomendar iniciar la dosis efectiva más baja y aumentarla dependiendo de los niveles de glucosa en sangre del paciente. Para esto debe haber una vigilancia adecuada de los niveles de glucosa en sangre.

Se debe administrar una o dos veces al día antes o con las comidas.



Cuando se cambia de la terapia combinada de glimepirida más metformina en presentaciones separadas, se deberá administrar Amaryl® M con base en la dosificación que se está tomando en la actualidad.

Recomendaciones para su uso en la insuficiencia renal:

- Evaluar la función renal antes de iniciar Amaryl® M y periódicamente después mediante la medición de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe).
- Amaryl® M está contraindicado en pacientes con una TFGe por debajo de 30mL/min/1,73m².

Descontinuación para procedimientos de imagen con contraste yodado:

- Suspender Amaryl® M en el momento o antes de un procedimiento de contraste yodado en pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1,73 m²; en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial. Reevaluar la TFGe 48 horas después del procedimiento de obtención de imágenes; y reinicie Amaryl® M si la función renal es estable.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Excepto bajo circunstancias especiales, esta medicación no debe ser usada cuando existen los siguientes problemas médicos:

- Cetoacidosis diabética con o sin coma (esta condición debe ser tratada con insulina).
- Cualquier condición que necesite un control de glucosa sanguínea cercana como: quemadura severa, deshidratación, coma diabético, cetoacidosis diabética, como hiperosmolar no cetósido, infección severa, cirugía mayor, trauma severo.
- Condiciones asociadas con hipoxemia, como: insuficiencia cardiorrespiratoria, colapso cardiovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio agudo, enfermedad hepática: severa, aguda o crónica, acidosis láctica: activa o historia previa, alteración de la función renal o enfermedad renal.
- Exámenes médicos o diagnósticos usando medio de contraste yodado intravascular como: angiografía, colangiografía intravenosa, tomografía computarizada, pielografía, urografía.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad a las sulfonilureas, sulfonamidas, biguanidas o cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a metformina.
- Insuficiencia renal grave (TFG3 inferior a 30mL/min/1.73 m²).
- Acidosis metabólica, incluida la cetoacidosis diabética.

El riesgo/beneficio debe ser considerado cuando existen los siguientes problemas médicos:

Insuficiencia adrenal condición de debilidad física, deterioro de la función hepática, malnutrición, insuficiencia de la pituitaria, deterioro de la función renal, fiebre alta, infección, cirugías, trauma, diarrea, gastroparesia, obstrucción intestinal, otras condiciones que causan retardo en la absorción de comida tales como: vómitos hipersensibilidad a la glimepirida.



Condiciones que causan hiperglucemia, como:

Cambios hormonales femeninos, hipercortisolismo no óptimamente tratado, estrés psicológico, hipertiroidismo no controlado óptimamente.

Condiciones que causan hipoglucemia, como:

Insuficiencia adrenal no controlada óptimamente, condiciones físicas debilitantes, malnutrición insuficiencia pituitaria no controlada óptimamente, hipotiroidismo no controlado óptimamente.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se puede necesitar una vigilancia estrecha durante la primera semana de tratamiento a causa del aumento del riesgo de hipoglucemia. Los siguientes son los pacientes o padecimientos que suponen un riesgo de hipoglucemia:

- 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 grave de la función hepática
- Sobredosificación de este fármaco
- 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 la hipoglucemia.
- Administración concomitante de algunas otras medicinas. En estos casos se hace necesaria una estrecha vigilancia de la glucemia y se debe reportar los síntomas de la hipoglucemia. Si están presentes dichos factores de riesgo de hipoglucemia, puede ser necesario ajustar la dosificación de este fármaco o toda la terapia. Esto también se aplica cuando sobreviene una enfermedad durante la terapia o cambios en el estilo de vida del paciente. Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contra-regulación adrenérgica del organismo pueden ser más leves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente en los ancianos y cuando existe neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina, u otros fármacos simpaticolíticos.

Acidosis Láctica

Se han reportado casos de acidosis láctica durante la post-comercialización, asociada a metformina, incluyendo casos fatales. Estos casos tuvieron un inicio sutil y se acompañaron de síntomas inespecíficos como malestar, mialgias, dolor abdominal, dificultad respiratoria o aumento de la somnolencia. Sin embargo, se han producido casos de hipotermia, hipotensión y bradiarritmias resistentes con acidosis grave. La acidosis láctica asociada a la metformina se caracterizó por concentraciones elevadas de lactato en sangre (superior a 5 mmol/L), acidosis por anión gap (sin evidencia de cetonuria o cetonemia) y un aumento de la relación lactato/piruvato; niveles plasmáticos de metformina generalmente superiores a 5 mcg/mL. La metformina disminuye la absorción hepática



de lactato aumentando los niveles sanguíneos de lactato, lo que puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente en pacientes con riesgo.

Si se sospecha de acidosis láctica asociada a metformina, se deben instituir medidas generales de apoyo en un entorno hospitalario, junto con la interrupción inmediata de Amaryl® M. En los pacientes tratados con Amaryl® M con diagnóstico o fuerte sospecha de acidosis láctica, se recomienda una hemodiálisis rápida para corregir la acidosis y eliminar la metformina acumulada (clorhidrato de metformina es dializable, con un alcaramiento de hasta 170mL/min en buenas condiciones hemodinámicas). La hemodiálisis a menudo ha dado como resultado la reversión de los síntomas y la recuperación.

Educar a los pacientes y sus familias sobre los síntomas de la acidosis láctica y si estos síntomas ocurren, instruirlos a suspender Amaryl® M y reportar estos síntomas a un profesional de la salud.

Insuficiencia Renal:

Los casos de acidosis láctica asociados a metformina durante la fase post-comercialización se produjeron principalmente en pacientes con insuficiencia renal significativa. El riesgo de acumulación de metformina y de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la gravedad de la insuficiencia renal debido a que la metformina es sustancialmente excretada por el riñón.

- Antes de iniciar Amaryl® M, obtenga un TFGe.
- Amaryl® M está contraindicado en pacientes con un TFGe inferior a 30mL/min/1,73 m². La iniciación de Amaryl® M no se recomienda en pacientes con TFGe entre 30-45mL/min/1,73m².
- Obtener la TFGe al menos una vez al año en todos los pacientes que toman Amaryl® M. En los pacientes con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal (por ejemplo, los ancianos), la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia.
- En pacientes que se encuentran tomando Amaryl® M, cuyo TFGe desciende por debajo de 45 mL/min/1,73m², se debe evaluar en beneficio y el riesgo de continuar con la terapia.

Interacciones con Medicamentos

El uso concomitante de Amaryl® M con determinados medicamentos puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina: aquellos que deteriora la función renal, producen cambios hemodinámicos significativos, interfieren con el equilibrio ácido-base o aumentan la acumulación de metformina (por ejemplo, fármacos catiónicos). Por lo tanto, se debe considerar una monitorización más frecuente de los pacientes.

Pacientes con 65 años o más

El riesgo de acidosis láctica asociada a metformina aumenta con la edad del paciente, ya que los pacientes ancianos tienen una mayor probabilidad de padecer insuficiencia hepática, renal o cardíaca que los pacientes más jóvenes. Evaluar la función renal con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada.

Estudios Radiológicos con Contraste

La administración intravascular de agentes de contraste yodados en pacientes tratados con metformina ha conducido a una disminución aguda de la función renal y a la aparición de acidosis láctica. Detener Amaryl® M en el momento o antes de un procedimiento con contraste yodado, en



pacientes con un TFGe entre 30 y 60 mL/min/1,73m². En pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática, alcoholismo, insuficiencia cardíaca o en pacientes a los que se administrará contraste yodado intra-arterial, reevalúe la TFGe 48 horas después del procedimiento de imagen y reinicie Amaryl® M si la función renal es estable.

Cirugía y Otros Procedimientos

La restricción de alimentos y líquidos durante los procedimientos quirúrgicos o de otro tipo puede aumentar el riesgo de agotamiento de volumen, hipotensión e insuficiencia renal. Amaryl® M debe interrumpirse temporalmente mientras los pacientes tienen restricción de alimentos y de ingesta de líquidos.

Estados Hipóxicos

Varios casos de acidosis láctica en la fase post-comercialización asociada a la metformina ocurrieron en el contexto de insuficiencia cardíaca congestiva aguda (particularmente cuando se acompañaba de hipoperfusión e hipoxemia). El colapso cardiovascular (shock), infarto agudo de miocardio, sepsis y otras condiciones asociadas con hipoxemia se ha asociado con acidosis láctica y también pueden causar azotemia prerrenal. Cuando ocurran tales eventos, discontinúe Amaryl® M.

Consumo Excesivo de Alcohol

El alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato y esto puede aumentar el riesgo de acidosis láctica asociada a metformina. Se debe advertir a los pacientes contra el consumo excesivo de alcohol, mientras reciben Amaryl® M.

Deterioro Hepático

En pacientes con insuficiencia hepática se han desarrollado casos de acidosis láctica asociada a metformina. Esto puede deberse a un deterioro del aclaramiento del lactato que resulta en altos niveles sanguíneos de lactato. Por lo tanto, evite el uso de Amaryl® M en pacientes con evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática.

Uso en niños

No se han establecido la seguridad y la eficacia en los niños. No se han hecho estudios en la diabetes de los jóvenes que aparece en la madurez (MODY).

Uso en ancianos

Se sabe que la metformina se excreta en grado sustancial por el riñón y dado que el riesgo de reacciones adversas serias con el fármaco es mayor en pacientes que sufren deterioro de la función renal, sólo se debería usar en pacientes con función renal normal. Puesto que el envejecimiento se asocia con una reducción de la función renal, la metformina deberá ser usada con precaución conforme la edad avanza. Se debe tener cuidado con la selección de la dosis y basarla en una vigilancia cuidadosa y regular de la función renal. En general, en los pacientes ancianos la metformina no se deberá titular hasta la dosis máxima.

No se encontraron diferencias farmacocinéticas en pacientes con diabetes tipo 2 mayores de 65 años de edad, cuando se les compara con pacientes más jóvenes que 65 años de edad que tomen



glimpirida. Sin embargo, el área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma (AUC) en estado constante para el paciente mayor era cerca del 13% más bajo que para el paciente más joven. También el peso-ajustado de aclaramiento para el paciente más viejo era cerca del 11% más alto que para el paciente más joven.

La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes de edad madura. En adición, dichos pacientes son más propensos a tener deterioro de la función renal, la cual puede incrementar la sensibilidad al efecto de la glimepirida en bajar la glucosa.

La terapia en estos pacientes debe ser iniciada con la dosis mínima de glimepirida.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Alcohol, cimetidina, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamtereno, trimetoprim, vancomicina, fluconazol, cloranfenicol, alopurinol, acetazolamida, barbitúricos, clonidina, reserpina, guanetidina, cumadina, antibióticos nefrotóxicos, gentamicina, epinefrina, ácido nicotínico, gliburida, furosemida, nifedipino, compuestos catiónicos, bloqueadores de los canales de calcio e isoniazida.

Medicamentos que causan hiperglucemia, como:

Anticonceptivos orales, que contengan estrógenos; corticoesteroides; diuréticos; tiazidas, isoniazida, niacina, fenotiazidas, especialmente clorpromazina; fenitoía, agentes simpaticomiméticos; hormonas tiroideas; miconazol; simpatolíticos, tales como agentes beta-bloqueadores adrenérgicos.

Medicamentos que causan hipoglucemia, como:

Clofibrato, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), probenecid, propranolol, rifabutina, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas de larga acción, sulfonilureas.

Medicamentos con alta capacidad de unión a las proteínas, tales como:

Drogas anti-inflamatorias no esteroideas (AINEs), anticoagulantes derivados de la cumarina, cloranfenicol, inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), probenecid, salicilatos, sulfonamidas.

Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica:

El topiramato u otros inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, zonisamida, acetazolamida o diclorfenamida) causan con frecuencia una disminución del bicarbonato en suero e induce un gap no aniónico, acidosis metabólica hiperclorémica. El uso concomitante de estos fármacos con Amaryl® M puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

Considere una monitorización más frecuente en estos pacientes.

Medicamentos que reducen la Depuración de Metformina:

Los fármacos que se eliminan por secreción tubular renal (por ejemplo, fármacos catiónicos tales como cimetidina) tienen el potencial de interacción con metformina compitiendo por sistemas comunes de transporte tubular renal y pueden aumentar la acumulación de metformina y el riesgo de acidosis láctica. Considere una monitorización más frecuente de estos pacientes.

**Alcohol:**

Se sabe que el alcohol potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato. Advertir a los pacientes respecto la ingesta excesiva de alcohol mientras reciben Amaryl® M.

3.6 ADMINISTRACIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Este fármaco 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.

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.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han reportado.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes indicaciones requieren atención médica.

Incidencia menos frecuente:

Hipoglucemia (ansiedad, visión borrosa, sudor frío, coma, confusión, piel pálida, dificultad en la concentración, somnolencia, excesivo apetito, aceleración de latidos cardíacos, dolor de cabeza, náusea, nerviosismo, pesadillas, sueño agitado, convulsiones, temblor, desórdenes al hablar, cansancio o debilidad inusual).

Incidencia rara:

Reacciones alérgicas en la piel (eritema, erupciones morbiliformes o maculopapular, prurito, urticaria); visión borrosa y cambios en la acomodación; hiponatremia (depresión, mareos, dolor de cabeza, letargo, náuseas, hinchazón o tumefacción de la cara, tobillos o manos con progresión a convulsiones ocasionales, coma o estupor), anemia megaloblástica; acidosis láctica.

Nota: Las reacciones alérgicas de la piel pueden ser transitorias o pueden desaparecer con el uso de Amaryl® M. Sin embargo, si las reacciones a la piel persisten, el uso de Amaryl® M deberá ser discontinuado.

Las siguientes indicaciones requieren atención médica sólo si persisten o son molestas.

Incidencia menos frecuente o rara:

Diarrea, mareo, dolor gastrointestinal, flatulencia, dolor de cabeza, náuseas, cansancio inusual o debilidad, vómitos, anorexia, sabor metálico, pérdida de peso.

3.9 SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Dado que este fármaco tiene glimepirida, la sobredosificación puede producir hipoglucemia. La hipoglucemia leve sin pérdida de conocimiento o hallazgos neurológicos se debe tratar de forma radical con glucosa oral y ajustes de la dosificación del fármaco o los patrones de alimentación. La



vigilancia estrecha debe continuar hasta cuando el médico se asegura que el paciente está fuera de peligro.

Las reacciones hipoglucémicas graves con coma, convulsiones, u otras afecciones neurológicas se presentan con poca frecuencia, pero constituyen emergencias médicas que requieren hospitalización inmediata. Si se diagnostica o sospecha un coma hipoglucémico, el paciente debe recibir la inyección intravenosa rápida de una solución concentrada de glucosa (50%). Esto debe ir seguido de una infusión continua de una solución más diluida (10%) de glucosa a una velocidad que mantenga la glucemia en un nivel por encima de 100 mg/dL. Los pacientes deberán someterse a estrecha vigilancia durante un mínimo de 24 a 48 horas, dado que la hipoglucemia puede reaparecer después de una aparente recuperación clínica.

Dado que este fármaco incluye metformina, se puede presentar una acidosis láctica. No se ha visto hipoglucemia con la ingestión de hasta 85 gramos de clorhidrato de metformina. La metformina es dializable con una depuración de hasta 170 ml/min en buenas condiciones hemodinámicas. Por tanto, la hemodiálisis puede ser utilizada para eliminar el fármaco acumulado en los pacientes en quienes se sospecha una sobredosificación de metformina.

Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente, está indicada infusión intravenosa de solución concentrada de glucosa (para adultos, por ejemplo, iniciando con 40 ml de solución al 20%). Alternativamente, en adultos puede considerarse la administración de glucagón, en dosis, por ejemplo, de 0.5 a 1 mg i.v., s.c. o i.m.

En particular, cuando se trata la hipoglucemia debido a una ingesta accidental de Amaryl® M en infantes y niños, la dosis de glucosa administrada debe ser cuidadosamente ajustada en vista de la posibilidad de que se produzca una hipoglucemia peligrosa, y debe ser controlada mediante el estrecho monitoreo de la glucosa sanguínea.

Después de que se ha completado el reemplazo agudo de glucosa, usualmente es necesario administrar una infusión intravenosa de glucosa en una concentración más baja, para asegurar que la hipoglucemia no recurra. El nivel de glucosa en la sangre del paciente debe ser cuidadosamente monitoreado durante al menos 24 horas.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Este efecto se basa en el aumento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa.

La metformina potencia el efecto de insulina. Se postula que la metformina disminuye la producción de glucosa hepática y mejora la sensibilidad a insulina por incremento del ingreso y utilización de glucosa periférica. Adicionalmente, los efectos metabólicos de la metformina incrementan las reservas de glucógeno hepático en pacientes diabéticos (pero no en pacientes no-diabéticos), reduce la oxidación de ácidos grasos y la formación de acetil coenzima A y podría disminuir la absorción de glucosa intestinal.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No disponible.



4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

No disponible.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Celulosa microcristalina PH-101

Dióxido de silicio coloidal

Polividona K-90

Croscarmelosa de sodio

Estearato de magnesio

Opadry claro

Agua purificada.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

5.3 FECHA DE EXPIRA

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

No aplica.

6 REFERENCIA

Plan de Farmacovigilancia Activa

Alerta de seguridad R.D. No. 10522-2017-DIGEMID/DPF/UFM/MINSA

7 REVISIÓN LOCAL

Versión 1.0

Septiembre 2019