

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glimepirida Sandoz 2 mg comprimidos EFG

Glimepirida Sandoz 4 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Glimepirida Sandoz 2 mg:

Cada comprimido contiene 2 mg de glimepirida.

Glimepirida Sandoz 4 mg:

Cada comprimido contiene 4 mg de glimepirida.

#### Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 135,1 mg de lactosa (como monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Glimepirida Sandoz 2 mg: comprimido de color verde, ligeramente moteado, oblongo, plano, con los bordes biselados, con ranura en ambos lados y con la marca 'G2' en uno de ellos.

Glimepirida Sandoz 4 mg: comprimido de color azul, ligeramente moteado, oblongo, plano, con los bordes biselados, con ranura en ambos lados y con la marca 'G4' en uno de ellos.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Para administración oral.

La base para un tratamiento satisfactorio de la diabetes está en una buena dieta, en una 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.

La dosificación se establece según las determinaciones de glucosa en sangre y orina.

Se dispone de distintas dosis de comprimidos para las distintas pautas de dosificación.

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

En caso de control no satisfactorio, la dosis se debe incrementar de forma gradual, en base al control glucémico, ajustando la dosis, en intervalos de 1 a 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 controlados adecuadamente con la dosis máxima diaria de metformina, se puede iniciar 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 se debe iniciar bajo estricta supervisión médica.

En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de glimepirida, si es necesario, se puede iniciar 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 se debe iniciar bajo estricta supervisión médica.

Normalmente, una única dosis diaria de glimepirida es suficiente. Se recomienda que esta dosis se tome poco antes o durante un desayuno sustancial o, si no se toma, poco antes o durante la primera comida principal.

Si olvida una dosis, ésta no se debe corregir incrementando la dosis siguiente.

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

En el curso del tratamiento, los requerimientos de glimepirida pueden ser menores, dado que la mejora en el control de la diabetes se asocia con una mayor sensibilidad a insulina. Para evitar la hipoglucemia se debe considerar 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 antidiabéticos orales a glimepirida**

Generalmente es posible el cambio de otro antidiabético oral a glimepirida. Para el cambio a glimepirida, se debe tener en cuenta la potencia y la vida media de la medicación anterior. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de vida media prolongada (p.ej., clorpropamida), es aconsejable un periodo 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 glimepirida al día. Como ya se ha indicado, la dosificación de glimepirida se puede aumentar de forma gradual, en función de la respuesta.

### **Cambio de insulina a glimepirida**

En casos excepcionales, puede estar indicado el cambio a glimepirida en pacientes diabéticos de tipo 2 regulados con insulina.

Este cambio se deberá realizar bajo estricta supervisión médica.

### Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Ver sección 4.3.

### *Población pediátrica*

No existen datos disponibles sobre el uso de glimepirida en pacientes menores de 8 años. Existen datos limitados relativos al uso de glimepirida en monoterapia en niños de entre 8 a 17 años, (ver secciones 5.1 y 5.2).

Los datos disponibles de seguridad y eficacia son insuficientes en población pediátrica, por lo tanto, no está recomendado su uso en esta población.

### Forma de administración

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

## **4.3. Contraindicaciones**

Glimepirida está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- hipersensibilidad a glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- diabetes mellitus tipo 1,
- coma diabético,
- cetoacidosis,

trastornos de la función hepática o renal graves. En caso de trastornos graves de la función renal o hepática se requiere el cambio a insulina.

## **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Glimepirida se debe tomar poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan algunas, el tratamiento con glimepirida puede dar lugar a una hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, lasitud, somnolencia, trastornos del sueño, cansancio, agresividad, falta de concentración, de alerta y de tiempo de reacción, depresión, confusión, trastornos 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, se pueden presentar 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 se puede parecer al de una apoplejía. 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 incrementan el riesgo de hipoglucemia incluyen:

- falta de voluntad o (más común en pacientes de edad avanzada) incapacidad del paciente para cooperar,
- desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares u omisión de las mismas o periodos de ayuno,
- cambios en 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 glimepirida,
- ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afectan al metabolismo de carbohidratos o a la regulación de la hipoglucemia (como por ejemplo ciertos desórdenes de la función tiroidea, así como insuficiencias adrenocorticales o de la pituitaria anterior),
- administración concomitante de otros medicamentos (ver sección 4.5).

El tratamiento con glimepirida 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 glimepirida 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 glimepirida en pacientes con insuficiencia hepática grave o en pacientes con diálisis. En los pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD con agentes de sulfonilurea puede ocasionar anemia hemolítica. Dado que glimepirida pertenece a la clase de agentes de sulfonilurea, se debe tener precaución en los pacientes con deficiencia de G6PD y se debe considerar un tratamiento alternativo con agentes no pertenecientes a esta clase.

#### Glimepirida Sandoz contiene lactosa y sodio

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Glimepirida se metaboliza por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Se conoce que el metabolismo está afectado por la administración concomitante de inductores CYP2C9 (p.ej., rifampicina) o inhibidores (p.ej., fluconazol).

Los resultados de los estudios de interacción *in vivo*, descritos en la literatura, muestran que el AUC de glimepirida aumenta aproximadamente 2 veces con fluconazol, uno de los inhibidores más potentes de CYP2C9.

Basado en la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas, se deben mencionar las siguientes interacciones.

Puede aparecer potenciación del efecto hipoglucemiante y por lo tanto, en algunos casos puede aparecer hipoglucemia cuando se toma uno de los siguientes medicamentos, por ejemplo:

- fenilbutazona, azapropazon y oxifenbutazona,
- antidiabéticos orales e insulina, como metformina,
- salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- cloranfenicol, ciertas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, antibióticos tipo quinolonas y claritromicina,
- anticoagulantes cumarínicos,
- fenfluramina,
- disopiramida,
- fibratos,
- inhibidores de la ECA,
- fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazona,
- simpaticolíticos,
- ciclofosfamida, trofosfamida y ifosfamida,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifilina (vía parenteral a dosis elevadas),
- tiroqualina.

Se puede debilitar el efecto reductor de la glucosa en sangre, y por tanto, se pueden producir niveles elevados de glucosa en sangre cuando se toma uno de los siguientes medicamentos, por ejemplo:

- estrógenos y progestágenos,
- saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- agentes estimulantes del tiroides, glucocorticoides,
- derivados de 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 dar lugar a una potenciación o disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos, como p. ej., betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica de la hipoglucemia se pueden reducir o desaparecer.

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

Glibenclámir puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de cumarina.

Colesevelam se une a glibenclámir y reduce la absorción de glibenclámir y reduce la absorción del tracto gastrointestinal. No se han observado interacciones cuando se toma glibenclámir al menos 4 horas antes de colestestam. Por tanto, glibenclámir se debe administrar al menos 4 horas antes de colestestam.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

###### *Riesgo relacionado con la diabetes*

La alteración de los niveles de glucosa en sangre durante el embarazo están asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas y mortalidad perinatal. Por ello, durante el embarazo deben controlarse estrechamente los niveles de glucosa en sangre a fin de evitar el riesgo teratogénico. En tales circunstancias es necesaria la utilización de insulina. Las mujeres que pretenden quedarse embarazadas deberán informar de ello a su médico.

###### *Riesgo relacionado con glibenclámir*

No se dispone de datos adecuados relativos al uso de glibenclámir en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva que probablemente estuvo relacionada con la acción farmacológica (hipoglucemia) de glibenclámir (ver sección 5.3).

En consecuencia, no se debe utilizar glibenclámir durante el embarazo. En caso de estar en tratamiento con glibenclámir, si la paciente planea un embarazo o sobreviene éste, el tratamiento se debe cambiar tan pronto como sea posible a un tratamiento con insulina.

##### Lactancia

Se desconoce si hay excreción a la leche materna. Glibenclámir se elimina en la leche de las ratas. Dado que otras sulfonilureas pasan a la leche materna, hay un riesgo de hipoglucemia en los lactantes, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con glibenclámir.

##### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre la fertilidad.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

La capacidad de concentración y de reacción del paciente se pueden ver afectadas 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 máquinas).

Se debe advertir 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. Se deberá considerar la conveniencia de conducir o manejar maquinaria en estas circunstancias.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas observadas en ensayos clínicos, están basadas en la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas y se describen a continuación según la clasificación de órganos y sistemas, por orden decreciente de gravedad:

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 pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

*Raras:* trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, eritropenia, anemia hemolítica y pancitopenia las cuales son en general reversibles tras la interrupción del tratamiento.

*Frecuencia no conocida:* trombocitopenia grave con recuento de plaquetas inferior a 10.000/ $\mu$ l y púrpura trombocitopénica.

##### **Trastornos del sistema inmunológico**

*Muy raras:* vasculitis leucociclástica, reacciones leves de hipersensibilidad que pueden progresar a graves con disnea, caídas de 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**

*Raras:* 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 tratamiento hipoglucemiante, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosificación (ver sección 4.4).

##### **Trastornos oculares**

*Frecuencia no conocida:* alteraciones visuales transitorias, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en los niveles de glucosa en sangre.

##### **Trastornos gastrointestinales**

*Raras:* disgeusia.

*Muy raras:* náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, sensación de pesadez de estómago y dolor abdominal que en muy pocos casos llevan a la interrupción del tratamiento.

##### **Trastornos hepato biliarios**

*Muy raras:* función hepática alterada (p. ej., colestasis e ictericia), hepatitis e insuficiencia hepática.

*Frecuencia no conocida:* incremento en los niveles de enzimas hepáticos.

##### **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

*Raras:* alopecia.

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

### **Exploraciones complementarias**

*Raras:* aumento de peso

*Muy raras:* disminución de los niveles sanguíneos de sodio.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

## **4.9. Sobredosis**

### Síntomas

Tras la ingesta 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 ingesta. Por esta razón se recomienda la observación hospitalaria. Pueden aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. En general, 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 y bebiendo después agua o limonada con carbón activo (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Si se ha ingerido una gran cantidad de medicamento, hay que proceder al lavado gástrico, seguido de carbón activo 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 estrechamente la glucemia. Posteriormente el tratamiento deberá ser sintomático.

### Población pediátrica

En particular, cuando se tratan las hipoglucemias debidas a la ingestión accidental de glimepirida en lactantes y niños, debido al riesgo de que se produzca una hiperglucemia peligrosa, la glucosa debe ser administrada con gran precaución. Se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes excluyendo insulinas: sulfonilureas.

Código ATC: A10B B12

Glimepirida es una sustancia con actividad hipoglucemiante por vía oral, que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Se puede utilizar en la diabetes mellitus no insulino-dependiente.

### Mecanismo de acción

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, 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.

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. 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.

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 medicamentos en adipocitos y células musculares aisladas.

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 glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La reducción de la secreción de insulina como respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso, se mantiene durante el tratamiento con glimepirida.

Independientemente de que glimepirida se administre 30 minutos antes de la comida 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 glimepirida produce un descenso pequeño pero significativo en la glucemia en personas sanas, sólo representa una pequeña parte del efecto total del medicamento.

### **Tratamiento concomitante con metformina**

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

### **Tratamiento concomitante con insulina**

Los datos para el tratamiento concomitante con insulina son limitados.

En pacientes no adecuadamente controlados con dosis máximas de glibeipirida se puede iniciar un tratamiento concomitante con insulina. En dos estudios, la combinación alcanzó la misma mejora en el control metabólico que insulina sola. Sin embargo, en el tratamiento concomitante fue requerida una dosis media más baja de insulina.

### Poblaciones especiales

#### *Población pediátrica*

Se realizó un ensayo clínico activo controlado de 24 semanas de duración (hasta 8 mg diarios de glibeipirida o hasta 2.000 mg diarios de metformina) en 285 niños con diabetes tipo 2 (edades comprendidas entre los 8 y 17 años).

Tanto glibeipirida como metformina demostraron una reducción significativa en la HbA1c basal (glibeipirida -0,95 (ee 0,41); metformina -1,39 (ee 0,40)). No obstante, glibeipirida 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 límite 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 glibeipirida, 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.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

La biodisponibilidad de glibeipirida después de su administración oral es completa. La ingesta de alimentos 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  $\mu\text{g/ml}$  durante dosis múltiples de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y la  $C_{max}$  y el AUC (área bajo la curva tiempo/concentración).

### **Distribución**

Glibeipirida tiene un volumen de distribución muy reducido (aproximadamente 8,8 litros), semejante al volumen 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 glibeipirida se excreta en la leche. Glibeipirida pasa a la placenta. Su capacidad para 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 a 8 horas aproximadamente. Después de dosis más altas, se han encontrado valores de semivida ligeramente superiores.

Tras una dosis única de glibeipirida marcada radiactivamente, el 58% de la radiactividad 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 principal enzima es CYP2C9): el hidroxi y el carboxi derivado. Después de la administración oral de glibeipirida, 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 medicamento.

### **Poblaciones especiales**

La farmacocinética fue similar en hombres y en mujeres, así como en pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años). En pacientes con un reducido aclaramiento de creatinina, se detectó una tendencia al incremento del aclaramiento de glibeipirida 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 las personas sanas.

### **Población pediátrica**

Un estudio con alimentos que investiga el farmacocinética, la seguridad, y tolerancia de la dosis única de 1 mg de glibeipirida en 30 pacientes pediátricos (4 niños de 10 a 12 años y 26 niños de 12 a 17 años) con diabetes tipo 2 mostró un AUC (0-last), una  $C_{max}$  y un  $t_{1/2}$  similar a los antes observados en adultos.

## **5.3. Datos preclínicos sobre 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 para la reproducción. En esta última (que incluye embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad en el desarrollo), las reacciones adversas observadas se consideraron ser consecuencia de los efectos hipoglucémicos inducidos por el compuesto en las madres y en los hijos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Glibeipirida Sandoz 2 mg:*

Lactosa monohidrato

Carboximetilalmidón sódico de (Tipo A)

Povidona K30

Oxido de hierro amarillo (E172)

Carmín indigo (E132)

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

*Glimepirida Sandoz 4 mg:*

Lactosa monohidrato

Carboximetilalmidón sódico (Tipo A)

Povidona K30

Carmín indigo (E132)

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Los comprimidos se acondicionan en blíster de PVC/PE/PVDC/Aluminio o en frascos de PP con tapón de LDPE o MDPE dentro de un envase de cartón, o en envases de PP con tapón de LDPE o MDPE.

Tamaños de envases:

Blíster: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100, 120 y 100x1 comprimidos.

Frasco: 100 y 250 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Centro Empresarial Parque Norte

Edificio Roble

C/ Serrano Galvache, 56

28033 Madrid

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Glimepirida Sandoz 2 mg comprimidos EFG: *Nº Reg.:* 67067

Glimepirida Sandoz 4 mg comprimidos EFG: *Nº Reg.:* 67058

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

Fecha de la primera autorización:

Glimepirida SANDOZ 4 mg comprimidos EFG: 23/09/2005

Glimepirida SANDOZ 2 mg comprimidos EFG: 27/09/2005

Fecha de la última renovación: 15/02/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2020

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