FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glimepirida Teva 2 mg comprimidos EFG
Glimepirida Teva 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de glimepirida.
Cada comprimido contiene 4 mg de glimepirida.

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido de 2 mg contiene 139,4 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 4 mg contiene 138,8 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos 2 mg: comprimidos de color verde moteados, redondos y ranurados en ambas caras. Una cara del comprimido tiene grabado "9" a un lado de la ranura y "3" al otro lado. La otra cara del comprimido tiene grabado "72" en un lado de la ranura y "55" en la otra.

Comprimidos 4 mg: comprimidos de color azul claro moteados, redondos y ranurados en ambas caras. Una cara del comprimido tiene grabado "9" a un lado de la ranura y "3" al otro lado. La otra cara del comprimido tiene grabado "72" en un lado de la ranura y "56" en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

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 las 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 concentraciones adecuadas para los diferentes regímenes de dosis.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 excepcionales. 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 glimepirida puede iniciarse tratamiento concomitante con insulina si es necesario. Mientras la dosis de glimepirida se mantiene, el tratamiento con insulina se iniciará con dosis bajas y se irá incrementando dependiendo del nivel de control metabólico deseado. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica.

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 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 hipoglucémicos orales a glimepirida:
Generalmente es posible el cambio de otros preparados hipoglucémicos orales a glimepirida. Para el cambio a Glimepirida, debe tenerse en cuenta la concentración y la semivida de la medicación anterior. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de semivida 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 Glimepirida 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 glimepirida:
En casos excepcionales, puede estar indicado el cambio a glimepirida en pacientes diabéticos de tipo II regulados con insulina. Este cambio deberá realizarse bajo estricta supervisión médica.

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal o hepática:
Ver sección 4.3.

Población pediátrica
No hay datos disponibles sobre el uso de glimepirida en pacientes menores de 8 años. Para niños de 8 a 17 años, hay datos limitados del uso de glimepirida en monoterapia (ver secciones 5.1 y 5.2).

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

Método de administración
Para administración oral

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 incrementando la siguiente dosis.
Los comprimidos deben tragarse enteros acompañados con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Glimepirida no se debe administrar en los siguientes casos:
- hipersensibilidad al principio activo, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- diabetes mellitus tipo 1
- coma diabético
- cetoacidosis
- alteraciones graves de la función renal o hepática

En caso de alteración grave de las funciones renal o hepática se requiere el cambio a insulina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Glimepirida debe ser tomada poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con Glimepirida puede provocar hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, lasitud, sopor, desórdenes del sueño, inquietud, agresividad, falta de concentración, deterioro del estado de alerta y del tiempo de reacción, depresión, confusión, desórdenes del habla y visuales, afasia, temblores, paresias, alteraciones sensoriales, vértigo, vulnerabilidad, pérdida del autocontrol, delirios, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia que puede progresar a coma, respiración superficial 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 accidente cerebro vascular.
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 inicialmente satisfactorias.
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:
- pérdida de motivación 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 glimepirida.
- ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de carbohidratos o a la contra-regulación de la hipoglucemia (como por ejemplo, ciertos desórdenes de la función tiroidea, así como insuficiencias adrenocorticales o de la pituritaria anterior).
- administración simultánea de otros medicamentos (ver sección 4.5).

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El tratamiento con glimepirida requiere la 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.e. 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 trastornos hepáticos graves o en diálisis. El cambio a insulina está indicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática graves.

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede conducir a un aumento del riesgo de padecer anemia hemolítica. Al pertenecer la glimepirida al grupo de las sulfonilurea, se recomienda precaución en el uso en pacientes con déficit en G6PD y considerar el cambio a un medicamento del tipo de no sulfonilurea

Excipientes

Lactosa

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

Sodio

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 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 es metabolizada por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Se sabe que su metabolismo se ve influenciado por la administración concomitante de inductores CYP2C9 (ej.: rifampicina) o inhibidores (ej.: fluconazol).
Estudios *in vivo* de interacción reflejan que el AUC de la glimepirida se incrementa aproximadamente 2 veces por acción del fluconazol, uno de los más potentes inhibidores CYP2CP.

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

Puede aparecer hipoglucemia como resultado de la potenciación de la acción hipoglucemiante, cuando glimepirida se administra con alguno de los siguientes productos:

- fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona
- insulina y otros antidiabéticos orales, como metformina
- salicilatos y ácido p-aminosalicílico
- esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas
- cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, antibióticos quinolónicos y claritromicina

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- anticoagulantes cumarínicos
- fenfluramina
- disopiramida
- fibratos
- inhibidores de la ECA
- fluoxetina, inhibidores de la MAO
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazona
- simpaticolíticos
- ciclofosfamida, trofosfamida e ifosfamidas,
- miconazol, fluconazol
- pentoxifilina (vía parenteral a dosis elevadas)
- tritoquialina

Los efectos hipoglucémicos de glimepirida pueden disminuir y por tanto, incrementarse los niveles de glucosa si glimepirida se administra con alguno de los siguientes compuestos:

- estrógenos y progestágenos
- saluréticos, diuréticos tiazídicos
- agentes estimulantes del tiroides, 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 H_2, betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden potenciar o disminuir el efecto hipoglucemiante.
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 disminuir 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Riesgo relacionado con la diabetes
Los niveles anormales de glucosa durante el embarazo se asocian con una mayor incidencia de anormalidades congénitas y mortalidad perinatal. Por tanto, el nivel de glucosa plasmática debe monitorizarse estrechamente durante el embarazo para evitar el riesgo teratogénico. En estas circunstancias se requiere el uso de insulina. Las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas deben informar a su médico.

Riesgo relacionado con glimepirida
No existen datos suficientes sobre la utilización de glimepirida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, la cual estaba relacionada probablemente con la acción farmacológica (hipoglucemia) de glimepirida (ver sección 5.3).
Consecuentemente, la glimepirida no debe emplearse durante el embarazo.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En caso de tratamiento con glimepirida, si la paciente planea quedarse embarazada o si se queda embarazada, el tratamiento debería cambiarse a insulina tan pronto como fuera posible.

Lactancia
Se desconoce si en humanos se excreta en la leche. En ratas sí ocurre. Dado que otras sulfonilureas pasan a la leche materna y porque existe riesgo de hipoglucemia en los lactantes, está contraindicada la lactancia mientras dure el tratamiento con glimepirida.

Fertilidad
No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, 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.

4.8. Reacciones adversas

Basados en la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas, se han descrito las siguientes reacciones adversas a partir de las investigaciones clínicas, según la clasificación del sistema de órganos enumerado a continuación y por orden decreciente de incidencia: muy frecuentes (muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥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, en general estos efectos son reversibles tras la interrupción de la terapia.
  Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave con recuento de plaquetas inferior a 10.000 / µl y púrpura trombocitopénica

- *Trastornos del sistema inmunológico*
  Muy raros: vasculitis leucocitoclástica, 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 y 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 otras terapias hipoglucemiantes, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosis (ver sección 4.4).

- *Trastornos oculares*

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

- *Trastornos hepatobiliares*
  Muy raros: función hepática anormal (ej: colestasis e ictericia), hepatitis y fallo hepático.
  Frecuencia no conocida: incremento de las enzimas hepáticas.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*
  Raros: alopecia.
  Frecuencia no conocida: pueden producirse reacciones de hipersensibilidad cutánea tales como prurito, exantema, urticaria y fotosensibilidad.

- *Pruebas complementarias*
  Raros: ganancia de peso.
  Muy raros: disminución en los niveles séricos de sodio.

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. 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 website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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, somnolencia, coma y convulsiones.
La sobredosis aguda, así como el tratamiento a largo plazo con una dosis demasiado alta de glimepirida, pueden provocar hipoglucemia grave que pone en peligro la vida.

Tratamiento
Tan pronto como se descubra una sobredosis de glimepirida, se debe notificar a un médico sin demora. El paciente debe tomar inmediatamente azúcar, si es posible, en forma de glucosa, a menos que un médico ya se haya encargado de tratar la sobredosis. Es esencial una monitorización cuidadosa hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro. Cabe recordar que la hipoglucemia puede reaparecer tras la recuperación inicial.

En caso de episodio leve de hipoglucemia, el tratamiento consiste en primer lugar en la administración de glucosa oral. Las reacciones hipoglucémicas graves requieren un tratamiento inmediato.

Las sobredosis importantes de glimepirida y las reacciones graves con signos como la pérdida de consciencia u otros trastornos neurológicos graves son emergencias médicas y requieren tratamiento inmediato. Está indicada la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

Si se ha ingerido una gran cantidad de glimepirida, hay que proceder al lavado gástrico dentro de la hora siguiente a la ingestión, seguido de carbón activado, sulfato sódico y octreotida. 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 una perfusión de una solución al 10%, controlando estrictamente

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

la glucemia durante al menos 24 horas. Alternativamente, en adultos, se puede considerar la administración de glucagón. Posteriormente el tratamiento deberá ser sintomático.

En los casos graves con un curso prolongado, la hipoglucemia, o el peligro de volver a caer en la hipoglucemia, puede persistir durante varios días.

Población pediátrica
Cuando se traten casos de hipoglucemia debida a la ingesta accidental de glimepirida en niños y adolescentes, la dosis de glucosa se debe controlar cuidadosamente para evitar los daños de la hiperglucemia. Los niveles de glucosa se deben monitorizar cuidadosamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes orales 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.

Mecanismo de acción
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 consisten en la mejora de la sensibilidad del tejido periférico a la insulina y el descenso de la recaptación hepática de insulina.
La recaptación a nivel periférico de la glucosa sanguínea en el músculo y tejidos adiposos se produce 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 aislados y células musculares. 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.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Independientemente de que la glimepirida 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 diaria única.
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 sobre el tratamiento combinado con insulina son limitados. En pacientes no adecuadamente controlados con las 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 estudio clínico controlado (dosis de hasta 8 mg diarios de glimepirida o metformina hasta 2.000 mg diarios) de 24 semanas, en 285 niños (de 8 a 17 años) con diabetes tipo II. Tanto con glimepirida como con metformina se observó una disminución del valor basal en HbA1c (glimepirida -0.95 (se 0.41); metformina -1.39 (se 0.40)). Sin embargo, la glimepirida no consiguió el criterio de no inferioridad frente a metformina en el cambio promedio frente al valor basal de HbA1c. La diferencia entre los tratamiento fue de 0.44% a favor de la metformina. El límite superior (1.05) con un intervalo de confianza del 95% para la diferencia no fue inferior al 0.3% del margen de no inferioridad.

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

5.2. 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 ligeramente reducida. 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, 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 (principal enzima

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CYP2C9): el hidroxi 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.

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.

Poblaciones especiales
Población pediátrica
Un estudio con administración de comida en el que se investigó la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de una dosis única de 1mg de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (4 niños de 10-12 años y 26 niños de 12-17 años) con diabetes tipo 2 mostró una media de AUC (0-al final), Cmax y t1/2 similar a los obtenidos previamente 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 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 las crías.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Todas las dosificaciones:
Lactosa monohidrato
Almidón glicolato sódico tipo A
Povidona K-30
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Comprimidos 1 mg: óxido de hierro rojo (E172)
Comprimidos 2 mg: óxido de hierro amarillo (E172) y laca de aluminio índigo carmín (E132)
Comprimidos 4 mg: laca de aluminio índigo carmín (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Comprimidos 2 mg: 18 meses

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimidos 4 mg: 2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio PVC/PVdC.
Tamaños de envase: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 120 y 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11,
Edificio Albatros B, 1º Planta
Alcobendas, 28108 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glimepirida Teva 2 mg comprimidos EFG. Nº de Registro 68779
Glimepirida Teva 4 mg comprimidos EFG. Nº de Registro 68780

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

Octubre 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios