

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glimepirida Aurovitas Spain 2 mg comprimidos EFG

Glimepirida Aurovitas Spain 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de glimepirida (D.O.E.).

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 141,08 mg de lactosa monohidrato, 0,14 mg de tartrazina (E102) y 0,11 mg de amarillo anaranjado S (E110) (ver sección 4.4).

Cada comprimido contiene 4 mg de glimepirida (D.O.E.).

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 139,60 mg de lactosa monohidrato (ver sección 4.4).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Descripción:

El comprimido es plano, alargado, con bordes biselados, ranurados en una cara y con la marca “G” en la otra.

Glimepirida Aurovitas Spain 2 mg comprimidos son de color verde y de un tamaño de 10,1 x 5,1 mm.

Glimepirida Aurovitas Spain 4 mg comprimidos son de color azul y de un tamaño de 10,1 x 5,1 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Glimepirida está indicada 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.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

La base para un tratamiento satisfactorio de la diabetes está en una buena dieta y en la actividad física regular, así como 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.

Se dispone de dosis adecuadas para los distintos regímenes posológicos.

En caso de control no satisfactorio, la dosis debe incrementarse de forma gradual, teniendo en cuenta el control glucémico, a intervalos de 1-2 semanas entre cada aumento hasta 2 mg, 3 mg o 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 glimepirida, 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 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 agentes antidiabéticos orales a glimepirida

Generalmente es posible el cambio de otro preparado antidiabético oral a glimepirida. Para el cambio a glimepirida, debe tenerse 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 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 2 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 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 5.1 y 5.2).

Los datos disponibles sobre seguridad y eficacia son insuficientes en población pediátrica y por lo tanto no se recomienda este uso.

Forma de administración

Los comprimidos se deben ingerir sin masticar, acompañados con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

Glimepirida no debe administrarse en los siguientes casos:

- hipersensibilidad a glimepirida, a otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- diabetes mellitus tipo I
- coma diabético
- cetoacidosis
- alteraciones graves de la función renal o hepática. En caso de trastornos graves de la función renal o hepática se requiere el cambio a insulina
- embarazo y lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Glimepirida debe tomarse poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con glimepirida 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 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 la consciencia 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 severo 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:

- pérdida del deseo o (más comúnmente 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,
- 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 con glimepirida,
- ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de carbohidratos o a la regulación contra la hipoglucemia (como por ejemplo, en ciertos desórdenes de la función tiroidea y en insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior),
- administración simultánea de otros medicamentos (ver sección 4.5).

El tratamiento con glimepirida requiere determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina. Además 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 trastornos hepáticos graves o en diálisis. En tales pacientes está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento de pacientes con deficiencia de G6PD con sulfonilureas puede dar lugar a anemia hemolítica. Dado que glimepirida pertenece al grupo de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y debe considerarse el tratamiento alternativo con no-sulfonilureas.

Advertencias sobre excipientes

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

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene tartrazina (E102) y amarillo anaranjado S (E110).

Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Si glimepirida se toma simultáneamente con otros medicamentos, pueden originarse incrementos y descensos no deseados en la acción hipoglucemiante de glimepirida. Por esta razón, únicamente deben tomarse otros medicamentos con el conocimiento (o bajo prescripción) del médico.

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* muestran que el AUC se incrementa aproximadamente 2 veces por fluconazol, uno de los más potentes inhibidores de CYP2C9.

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

Potenciación de la acción hipoglucemiante en sangre y, por tanto, en ciertos casos pueden aparecer reacciones hipoglucémicas con la administración de alguno de los siguientes medicamentos, por ejemplo:

- fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona,
- insulina y productos antidiabéticos orales, como metformina,
- salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- cloramfenicol, ciertas sulfonamidas de larga acción, tetraciclinas, quinolonas y claritromicina,
- anticoagulantes cumarínicos,
- fenfluramina,
- disopiramida,
- fibratos,
- inhibidores de la ECA,
- fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazona,
- simpaticolíticos,
- ciclofosfamida, trofosfamida e ifosfamidias,
- miconazol, fluconazol,
- pentoxifilina (parenteral, a dosis elevadas),
- tritoqualina.

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

- estrógenos y progestágenos,
- saluréticos y diuréticos tiazídicos,
- agentes estimulantes del tiroides, glucocorticoides,
- derivados de fenotiazina, clorpromazina,
- adrenalina y simpaticomiméticos,
- ácido nicotínico (dosis altas) y derivados del ácido nicotínico,
- 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 medicamentos simpaticolíticos, como p. ej., 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 glimepirida de manera impredecible.

Glimepirida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de la cumarina.

Colesevelam se une a 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 antes de colesevelam.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la diabetes

Los niveles anómalos de glucosa en sangre durante el embarazo se asocian a una mayor incidencia de anomalías congénitas y de mortalidad perinatal. Por tanto, debe monitorizarse estrechamente el nivel de glucosa en sangre durante el embarazo para evitar el riesgo teratogénico. En tales circunstancias, se requiere el uso de insulina. Las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas deben informar a su médico.

Riesgo relacionado con glibeipirida

No existen datos suficientes sobre el uso de glibeipirida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva posiblemente relacionada con la acción farmacológica (hipoglucemiante) de glibeipirida (ver 5.3).

Por consiguiente, no debe utilizarse glibeipirida durante el embarazo.

En caso de tratamiento con glibeipirida, si la paciente piensa en quedarse embarazada o se queda embarazada, debe cambiarse el tratamiento a insulina tan pronto como sea posible.

Lactancia

Se desconoce si hay excreción en la leche materna humana. Glibeipirida se excreta en la leche de rata. Dado que otras sulfonilureas se excretan en la leche materna humana y debido al riesgo de hipoglucemia en lactantes, glibeipirida no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 una 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

En base a la experiencia con glibeipirida y con otras sulfonilureas, se han descrito las siguientes reacciones adversas y 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).

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Rara	Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, eritropenia, anemia hemolítica y pancitopenia ¹⁾
	No conocida	Trombocitopenia grave con recuento

		plaquetario menor de 10.000/microlitro y púrpura trombocitopénica
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Vasculitis leucocitoclástica, reacciones leves de hipersensibilidad que pueden evolucionar a reacciones graves con disnea, caída de la presión sanguínea, y en ocasiones shock.
	No conocida	Son posibles las alergias cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Rara	Hipoglucemia ²⁾
Trastornos oculares	No conocida	Trastornos visuales ³⁾
Trastornos gastrointestinales	Rara	Disgeusia
	Muy rara	Náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, malestar y dolor abdominal ⁴⁾
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Alteración de la función hepática (p. ej. colestasis e ictericia), hepatitis e insuficiencia hepática
	No conocida	Incremento en los niveles de enzimas hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rara	Alopecia
	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad cutánea como prurito, eritema, urticaria y fotosensibilidad
Exploraciones complementarias	Rara	Aumento de peso
	Muy rara	Disminución en los niveles séricos de sodio

¹⁾ En general estos trastornos son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

²⁾ 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 (para mayor información ver sección 4.4).

³⁾ Estos trastornos son transitorios y pueden producirse especialmente al inicio del tratamiento debido a cambios en los niveles de glucosa en sangre.

⁴⁾ Estas reacciones raras veces conducen a la interrupción del tratamiento.

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 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 y, posteriormente, bebiendo agua o limonada con carbón activado (adsorbente) y sulfato de sodio (laxante). Si se ha ingerido una gran cantidad de medicamento, hay que proceder al lavado gástrico, seguido de carbón activado y sulfato de sodio. 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 perfusión 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 glibenclamide en lactantes y niños, la dosis de glucosa a administrar debe ser cuidadosamente ajustada para evitar la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa. Los niveles de glucosa en sangre deben ser rigurosamente controlados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes, excluyendo insulinas: Sulfonilureas, código ATC: A10BB12.

Glibenclamide 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.

Glibenclamide 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, glibenclamide 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 las membranas de las células beta. El cierre de los canales de potasio induce la despolarización de las células beta, y origina un incremento en la entrada de calcio en la célula con apertura de los canales de calcio. Esto trae como consecuencia la liberación de insulina por exocitosis.

Glibenclamide se une, con una alta tasa de intercambio, a una proteína de 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 por el hígado. 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. Glibenclamide 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.

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

General

En personas sanas, la mínima dosis oral eficaz es, aproximadamente, 0,6 mg. El efecto de glibenclamide 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 glibenclamide.

Independientemente de que glimepirida se administre 30 minutos antes o inmediatamente antes de una comida, no hay diferencias significativas en el efecto producido. En pacientes diabéticos puede conseguirse un buen control metabólico 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 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 HbA_{1c} basal (glimepirida -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 HbA_{1c} 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 nuevos 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 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 ($C_{máx}$) 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 $C_{máx}$ y la AUC (área bajo la curva tiempo/concentración).

Distribución

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 aclaramiento (aprox. 48 ml/min).

En animales, glimepirida se excreta en la leche. Glimepirida atraviesa 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 altas, se han encontrado valores de semivida ligeramente superiores.

Tras una dosis única de glimepirida marcada radiactivamente, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina, y un 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 (la enzima principal es CYP2C9): el hidroxilo 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 medicamento.

Poblaciones especiales

La farmacocinética fue similar en hombres y mujeres, así como en pacientes jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con aclaramiento de creatinina reducido, 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 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, seguridad, y tolerabilidad de la dosis única de 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 una media de $AUC_{(0-last)}$, una C_{max} y un $t_{1/2}$ similar a la de los previamente 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 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

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Almidón glicolato de sodio (tipo A) de patata
Povidona
Estearato de magnesio

Colorantes:

Comprimido de 2 mg:

Óxido de hierro amarillo (E172)

Tartrazina (E102)

Azul brillante FCF (E133)

Amarillo anaranjado S (E110)

Comprimido de 4 mg:

Indigotina, carmín índigo (E132).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/aluminio.

Tamaños de envase: 10, 20, 30, 50, 60, 90 y 120 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

Aurovitas Spain, S.A.U.

Avda. de Burgos, 16-D

28036 Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glimepirida Aurovitas Spain 2 mg comprimidos EFG: 70.663

Glimepirida Aurovitas Spain 4 mg comprimidos EFG: 70.665

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

Fecha de la primera autorización: 11/noviembre/2009

Fecha de la última renovación: 26/febrero/2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018