

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glimepirida Aurovitas 2 mg comprimidos EFG

Glimepirida Aurovitas 4 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Glimepirida Aurovitas 2 mg comprimidos EFG contiene 2 mg de glimepirida.

Cada comprimido de Glimepirida Aurovitas 4 mg comprimidos EFG contiene 4 mg de glimepirida.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido de 2 mg y 4 mg también contiene 157,50 mg y 155,35 mg de lactosa monohidrato, respectivamente.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

#### *Glimepirida Aurovitas 2 mg comprimidos EFG:*

Comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, oblongos, de caras planas, ranurados por ambas caras, con “Y” y “32” grabado a cada lado de la ranura de una de las caras y sin grabar por la otra. El tamaño es 10 mm x 5 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

#### *Glimepirida Aurovitas 4 mg comprimidos EFG:*

Comprimidos sin recubrir de color azul claro a azul, oblongos, de caras planas, ranurados por ambas caras, con “Y” y “34” grabado a cada lado de la ranura de una de las caras y sin grabar por la otra. El tamaño es 10 mm x 5 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Administración oral

La base para un tratamiento satisfactorio de la diabetes está en una buena dieta, 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 determinaciones de glucosa en sangre y orina.

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

Existen diferentes dosis para los distintos regímenes de dosificación.

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 al 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.

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.

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 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 concentración y la semivida del medicamento anterior. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de vida media prolongada (por ejemplo 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 inicial recomendada 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 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 sobre el uso de glimepirida en pacientes menores de 8 años. Para niños entre 8 y 17 años, hay pocos datos sobre glimepirida en 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

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

### 4.3. Contraindicaciones

Glimepirida está contraindicada en pacientes con las siguientes situaciones:

- 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,

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

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Glimepirida Aurovitas se debe tomar 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 conciencia que puede progresar a coma, respiración rápida y bradicardia. Además pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, humedad cutánea, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

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

Los síntomas casi siempre puede 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 contrarrestarlas sean satisfactorias inicialmente.

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

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- poca disposición o (más común en pacientes ancianos) incapacidad del paciente para cooperar,
- desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares u omisión de las mismas, o períodos de ayuno,
- alteraciones de la dieta,
- desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos,
- consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas,
- función renal alterada,
- disfunción hepática grave,
- sobredosis de glimepirida,
- ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de carbohidratos o a la contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo, ciertos desórdenes de la función tiroidea, así como insuficiencias adrenocorticales o de la pituitaria anterior),
- administración simultánea de otros medicamentos (ver sección 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 (por ejemplo 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 pacientes con trastornos renales o hepáticos graves está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento con agentes del tipo sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede producir anemia hemolítica. Como glimepirida pertenece a la familia de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en pacientes con deficiencia de la G6PD y debe considerarse una alternativa terapéutica no basada en sulfonilureas.

#### **Glimepirida Aurovitas 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.

#### **Glimepirida Aurovitas contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg de sodio) 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 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* mostraron que el AUC se incrementaba aproximadamente 2 veces por el fluconazol, uno de los más potentes inhibidores del CYP2C9.

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

Puede aparecer una potenciación de la acción hipoglucemiante y, en ciertos casos, reacciones hipoglucémicas con la administración de alguno de los siguientes medicamentos:

- fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona,
- productos antidiabéticos orales e insulina, como metformina,
- salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, antibióticos quinolónicos y claritromicina,
- anticoagulantes cumarínicos,
- fenfluramina,
- disopiramida,
- fibratos,
- inhibidores de la ECA,
- fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfinpirazona,
- simpaticolíticos,
- ciclofosfamida, trofosfamida e ifosfamidas,

- miconazol, fluconazol,
- pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas),
- tritoqualina.

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

- estrógenos y progestágenos,
- saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- agentes estimulantes del tiroides, 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<sub>2</sub>, β-bloqueantes, clonidina y reserpina pueden llevar a una potenciación o disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre.

Bajo la influencia de fármacos simpaticolíticos, como por ejemplo β-bloqueantes, 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 previas a colesevelam.

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

##### Embarazo

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

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

##### *Riesgo relacionado con glimepirida*

No hay datos suficientes del uso de glimepirida en mujeres embarazadas. Estudios en animales muestran toxicidad en la reproducción, la cual se relaciona con la acción farmacológica (hipoglucemia) de glimepirida (ver sección 5.3).

Por lo tanto, no se debe utilizar glimepirida en todo el embarazo.

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

##### Lactancia

Se desconoce si se excreta en la leche materna. Glimepirida se excreta en la leche de rata. Dado que otras sulfonilureas pasan a la leche materna, existiendo un riesgo de hipoglucemia en niños lactantes, se desaconseja la lactancia durante 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 los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

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

### **4.8. Reacciones adversas**

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

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

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

Frecuencia no conocida: trombocitopenia grave con recuento del número de plaquetas menor de  $10.000/\mu\text{l}$  y púrpura trombocitopénica.

#### Trastornos del sistema inmunológico

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

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

#### Trastorno del metabolismo y de la nutrición

Raros: hipoglucemia.

Estas reacciones hipoglucémicas se producen en su mayor parte de forma inmediata, pudiendo ser graves y no siempre fáciles de corregir. La aparición de dichas reacciones depende, al igual que con cualquier terapia hipoglucemiante, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosis (ver sección 4.4).

#### Trastornos oculares

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

#### Trastornos gastrointestinales

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

Raros: disgeusia.

#### Trastornos hepatobiliares

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

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

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

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

Raros: alopecia.

#### Exploraciones complementarias

Muy raros: disminución de los niveles sanguíneos de sodio.

Raros: aumento de peso.

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

#### Tratamiento

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

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes excluyendo insulinas: Sulfonamidas, derivados de urea, código ATC: A10B B12.

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.

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 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.

Glimepirida 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. 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, que 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-bisfosfato, que a su vez inhibe la gluconeogénesis.

#### Generalidades

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

Independientemente de que 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 fármaco.

#### Tratamiento combinado con metformina

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

#### Tratamiento combinado con insulina

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



## **Poblaciones especiales**

### Población pediátrica

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

Tanto glimepirida como metformina demostraron una reducción significativa en la HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> 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<sub>máx</sub>) se alcanzan alrededor de las 2,5 horas posteriores a 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<sub>máx</sub> y el 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 carboxilo 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 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 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 que investiga la farmacocinética, seguridad, y tolerabilidad de la dosis única de 1 mg de glimepirida administrada en condiciones postprandiales 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  $AUC_{(0-fin)}$ , una  $C_{máx}$  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**

Celulosa microcristalina (PH-101)  
Lactosa monohidrato  
Povidona (K 25)  
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)  
Estearato de magnesio  
Laca de aluminio de indigotina (E132) [solo comprimidos de 4 mg]

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísteres de PVC/PE/PVDC/Aluminio: 15, 30, 50, 60, 90 y 120 comprimidos.

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) con cierre de polipropileno: 500 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 2 mg comprimidos EFG: 81.299  
Glimepirida Aurovitas 4 mg comprimidos EFG: 81.300

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

Fecha de la primera autorización: Octubre 2016

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

Mayo 2021