

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glimepirida STADA 2 mg comprimidos EFG
Glimepirida STADA 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Glimepirida STADA 2 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 2 mg de glimepirida.

Excipientes con efecto conocido: Un comprimido contiene 141,08 mg de lactosa monohidrato, 0,11 mg de amarillo anaranjado S (E110), 0,14 mg de tartrazina (E102) y 0,34 mg de sodio.

Glimepirida STADA 4 mg comprimidos EFG:
Cada comprimido contiene 4 mg de glimepirida.

Excipiente con efecto conocido: Un comprimido contiene 139,60 mg de lactosa monohidrato y 0,34 mg de sodio

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Glimepirida STADA 2 mg comprimidos EFG:

El comprimido es verde, plano, oblongo (10 x 5 mm) con los bordes biselados, ranurado por una cara y con la marca “G” en la otra.

Glimepirida STADA 4 mg comprimidos EFG:

El comprimido es azul, plano, oblongo (10 x 5 mm) con los bordes biselados, ranurado por una cara y con la marca “G” en la otra.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral.

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

La dosificación 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.

Para distintas pautas de dosificación, están disponibles las dosis adecuadas.

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 o 4 mg de glibeprida por día.

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

En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de metformina, puede iniciarse un tratamiento concomitante con glibeprida. Mientras se mantiene la dosis de metformina, el tratamiento de glibeprida 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 glibeprida, si es necesario, puede iniciarse tratamiento concomitante con insulina. Mientras la dosis de glibeprida 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 glibeprida es suficiente. Se recomienda que esta dosis se tome poco tiempo antes o durante un desayuno abundante, o, en el caso de que no se tome desayuno, 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 glibeprida, significa que puede ser controlado sólo con dieta.

En el curso del tratamiento, los requerimientos de glibeprida 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 glibeprida:

Generalmente es posible el cambio de otro preparado hipoglucémico oral a glibeprida. Para el cambio a glibeprida, 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 glibeprida al día. Como ya se ha indicado, la dosificación de glibeprida se puede aumentar de forma gradual, en función de la respuesta.

- Cambio de insulina a glibeprida:

En casos excepcionales, puede estar indicado el cambio a glibeprida 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 glibeprida en pacientes menores de 8 años de edad. Para niños de entre 8 y 17 años hay datos limitados sobre la glibeprida en monoterapia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Los datos disponibles para la población pediátrica sobre la seguridad y eficacia son insuficientes, por lo que no se recomienda su uso.

Forma de administración

Glimepirida debe tomarse poco antes o durante una comida (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

Glimepirida está contraindicada en pacientes con las siguientes condiciones:

- hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- diabetes insulino-dependiente
- coma diabético
- cetoacidosis
- alteraciones graves de la función renal o hepática. En caso de enfermedad renal o hepática grave, se requiere un cambio de terapia a insulina

Adicionalmente para Glimepirida STADA 2 mg comprimidos

- hipersensibilidad a amarillo anaranjado S (E-110), tartrazina (E-102)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Glimepirida debe ser tomado poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o si se omiten, el tratamiento con glimepirida puede llevar a una hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, lasitud, somnolencia, trastornos del sueño, cansancio, agresividad, falta de concentración, de alerta y de 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 severo puede parecerse al de una apoplejía.

Los síntomas casi siempre pueden ser rápidamente controlados con la ingesta inmediata de carbohidratos (azúcar). Los edulcorantes artificiales no tienen efecto.

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

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

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- pérdida del deseo o (más común en pacientes ancianos) 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 de glimepirida

- ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afectan al metabolismo de carbohidratos o a la regulación contra 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 glibeipirida 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 glibeipirida se requiere realizar regularmente 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 glibeipirida en pacientes con trastornos hepáticos graves o en pacientes con diálisis. En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves, está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento con preparados de las sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede conducir a la anemia hemolítica. La glibeipirida pertenece a la clase de los preparados de las sulfonilureas por lo que debe tenerse precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y debería considerarse una alternativa no sulfonilurea.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa.

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

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

Glibeipirida STADA 2 mg puede producir reacciones alérgicas porque contiene los colorantes amarillo anaranjado S (E-110) y tartrazina (E-102).

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

.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Basado en la experiencia con glibeipirida y otras sulfonilureas, deben mencionarse las siguientes interacciones.

Puede aparecer una potenciación del efecto hipoglucémico en sangre y, por tanto en algunas circunstancias, hipoglucemia, cuando se toma alguno de los siguientes medicamentos, por ejemplo:

- fenilbutazona, azapropazon y oxifenbutazona,
- productos antidiabéticos orales e insulina, como la metformina,
- salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, quinolonas y claritromicina,
- anticoagulantes cumarínicos,
- fenfluramina,
- disopiramida,
- fibratos,
- inhibidores del ECA,
- fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- alopurinol, probenecid, sulfipirazona,
- simpaticolíticos,
- ciclofosfamidias, trofosfamidias e ifosfamidias,
- miconazol , fluconazol,
- pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas)
- tiroqualina.

Puede aparecer una disminución del efecto hipoglucémico en sangre y, por lo tanto la disminución de glucosa en sangre, cuando se toma uno de los siguientes medicamentos, por ejemplo:

- estrógenos y progestágenos
- saluréticos, diuréticos tiazídicos
- tiromiméticos, glucocorticoides
- derivados de la fenotiazina, clorpromazina,
- adrenalina y simpaticomiméticos
- ácido nicotínico (dosis altas) y sus derivados
- laxantes (uso prolongado)
- fenitoína, diazóxido
- glucagón, barbitúricos y rifampicina
- acetazolamida

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

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

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la diabetes.

Los niveles anormales de glucosa plasmática durante el embarazo están asociados con una mayor incidencia de anomalías congénitas y mortalidad perinatal. Por tanto, los niveles plasmáticos de glucosa deben ser estrechamente monitorizados durante el embarazo con objeto de evitar los riesgos teratogénicos.

Se requiere el uso de insulina bajo estas circunstancias. Las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas, deben informar a su médico.

Riesgo relacionado con la glibeipirida.

No existen datos adecuados sobre el uso de glibeipirida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva que ha sido relacionada con el efecto farmacológico (hipoglucemia) de la glibeipirida (ver sección 5.3).

En consecuencia, glibeipirida no debe ser administrada durante todo el embarazo.

En caso de tratamiento con glibeipirida, si la paciente planea quedarse embarazada o si se queda embarazada, el tratamiento debe sustituirse lo antes posible por una terapia con insulina.

Lactancia

Se desconoce su excreción en leche materna. La glibeipirida se excreta en leche de ratas. Dado que otras sulfonilureas se excretan en leche materna y que existe riesgo de hipoglucemia en lactantes, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con glibeipiride

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Las siguientes reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos se basan en la experiencia con glibeipirida y otras sulfonilureas.

Se describen las reacciones adversas notificadas, clasificadas por órganos y sistemas y en orden decreciente de incidencia: muy frecuentes ($>1/10$), 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 hematológicos y del sistema linfático

Raros: trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, eritrocitopenia, anemia hemolítica y pancitopenia, siendo en general reversibles al interrumpir el tratamiento.

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

Trastornos inmunológicos

Muy raros: vasculitis leucocitoclástica, reacciones de hipersensibilidad leves que pueden evolucionar a reacciones serias con disnea, descenso de la presión arterial y algunas veces shock

Frecuencia no conocida: se pueden dar alergias cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas y sustancias relacionadas.

Trastornos nutricionales y metabólicos

Raros: hipoglucemias

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

Trastornos visuales

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

Trastornos gastrointestinales

Muy raras: náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, malestar abdominal y dolor abdominal, que rara vez conducen a la interrupción de la terapia.

Trastornos hepatobiliares

Muy raras: funcionamiento hepático anormal (p.ej. con colestasis e ictericia), hepatitis e insuficiencia hepática.

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

Trastornos de piel y tejido subcutáneo

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

Investigaciones

Muy raras: disminución de los niveles séricos de sodio

Glimepirida STADA 2 mg contiene los colorantes amarillo anaranjado S y tartrazina que pueden ocasionar reacciones alérgicas.

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 sobredosificación 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. Por tanto en general se recomienda la hospitalización. Pueden aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. En general, la hipoglucemia puede acompañarse de síntomas neurológicos tales como inquietud, temblores, alteraciones visuales, problemas de coordinación, adormecimiento, coma y convulsiones.

Tratamiento

El tratamiento consiste en primer lugar, en prevenir la absorción de glimepirida induciendo el vómito y 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 el sulfato sódico. En caso de sobredosis grave está indicada la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos. Se procederá a la administración de glucosa lo más pronto posible, si es preciso mediante inyección intravenosa en bolo de 50 ml de una solución al 50%, seguida de la infusión de una solución al 10%, controlando estrictamente la glucemia. Posteriormente el tratamiento deberá ser sintomático

Población pediátrica

En particular, cuando se trata la hipoglucemia debida a la ingestión accidental de glimepirida en lactantes y niños, la dosis de glucosa debe ser administrada con gran precaución para evitar la posibilidad de que se produzca una hiperglucemia peligrosa. La glucosa en sangre debe ser estrechamente monitorizada

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes orales: Sulfonamidas, derivados de urea.
Código ATC: A10BB12.

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

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

Liberación de insulina

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

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

Actividad extrapancreática

Los efectos extrapancreáticos son, por ejemplo, el aumento de la sensibilidad del tejido periférico frente a insulina y el descenso de la recaptación hepática de insulina.

La recaptación de glucosa sanguínea hacia el músculo y tejidos adiposos a nivel periférico sucede a través de proteínas especiales de transporte, situadas en la membrana celular. El transporte de glucosa en estos tejidos constituye el paso limitante en el uso de la glucosa. La glimepirida incrementa muy rápidamente el número de moléculas transportadoras de glucosa activas en las membranas plasmáticas de células musculares y adiposas, produciendo un estímulo de la recaptación de glucosa.

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

Generalidades

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

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

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

Tratamiento combinado con metformina

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

Tratamiento combinado con insulina

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

Poblaciones especiales

Niños y adolescentes

Se realizó un ensayo clínico controlado con activo (hasta 8 mg diarios de glimepirida o hasta 2.000 mg diarios de metformina) de 24 semanas de duración en 285 niños (de 8 a 17 años de edad) con diabetes tipo 2.

Ambas, glimepirida y metformina, mostraron una disminución significativa desde el nivel basal de HbA1c (glimepirida -0,95 (se 0,41); metformina -1,39 (se 0,40)). Sin embargo, glimepirida no alcanzó los criterios de no inferioridad frente a metformina en el cambio medio desde la basal de HbA1c. La diferencia entre los tratamientos fue de 0,44% en favor de metformina. El límite superior (1,05) del intervalo de confianza (95%) para la diferencia no fue inferior al margen de no inferioridad de 0,3%.

Tras el tratamiento con glimepirida, no se observaron nuevos problemas de seguridad en niños en comparación con pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. No se dispone de datos de seguridad y eficacia 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 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 ambos, la C_{máx} y el AUC (área bajo la curva tiempo/concentración)

Distribución

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

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

Biotransformación y eliminación

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

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

La comparación de dosis únicas y múltiples una vez al día, reveló diferencias no significativas en la farmacocinética, y la variabilidad intraindividual fue muy baja.

No se detectó acumulación relevante del fármaco.

Poblaciones especiales

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

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

Niños y adolescentes

Un estudio realizado tras la ingestión de alimentos investigando la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de una dosis única de 1 mg de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (de 4 niños de edades comprendidas entre 10-12 años y 26 niños de entre 12-17 años) con diabetes tipo 2 mostraron una media de AUC (0 - t), la C_{máx} y T_{1/2} similar a la observada 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 producto. Este hallazgo se basa en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad en dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva. En esta última (que incluye embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad de desarrollo), los efectos adversos observados se consideraron consecuencia de los efectos hipoglucémicos inducidos por el compuesto en las madres y en los hijos

.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón glicolato sódico (tipo A)
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina
Povidona K 29-32

Como agentes colorantes:

Glimepirida STADA 2 mg comprimidos EFG: óxido de hierro amarillo (E-172), amarillo anaranjado S (E-110), tartrazina (E-102), azul brillante FCF (E-133).

Glimepirida STADA 4 mg comprimidos EFG: índigo carmín (E-132).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC transparente/Al

Contenido: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 118, 120, 180 y 195 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No hay requisitos especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.

Frederic Mompou, 5

08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glimepirida STADA 2 mg comprimidos EFG. N° Registro: 67.262

Glimepirida STADA 4 mg comprimidos EFG. N° Registro: 67.261

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

28/noviembre/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2019