FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Glimepirida MABO 2 mg comprimidos EFG
Glimepirida MABO 4 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Glimepirida MABO 2 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 2 mg de glimepirida.
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido de 2 mg contiene 137,20 mg de lactosa monohidrato

Glimepirida MABO 4 mg comprimidos
Cada comprimido contiene 4 mg de glimepirida.
Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido de 4 mg contiene 135,85 mg de lactosa monohidrato

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Los comprimidos de 2 mg son de color verde, oblongos y están ranurados en ambas caras.

Los comprimidos de 4 mg son de color azul claro, oblongos y están ranurados en ambas caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Glimepirida MABO 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 dosificación 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.

Están disponibles dosis apropiadas para los diferentes regímenes posológicos.

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.

MEDICAMENTO ANULADO

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

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 con 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 MABO, si es necesario, puede iniciarse tratamiento concomitante con insulina. Mientras la dosis de glimepirida se mantiene, el tratamiento con insulina se iniciará 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 MABO, 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 a 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 MABO

Generalmente es posible el cambio de otro preparado antidiabético oral a Glimepirida MABO.
Para el cambio a Glimepirida MABO, debe tenerse en cuenta la potencia 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 algunos días para 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 MABO

En casos excepcionales, puede estar indicado el cambio a Glimepirida MABO 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 la sección 4.3.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre el uso de glimepirida en pacientes de menos de 8 años. Los datos de administración de glimepirida en monoterapia a niños y jóvenes de 8 a 17 años son limitados (ver las secciones 5.1 y 5.2).

MEDICAMENTO ANULADO

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

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

Forma de administración

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

4.3. Contraindicaciones

Glimepirida está contraindicada en pacientes con las siguientes afecciones:
- Hipersensibilidad al principio activo, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes, listados en la sección 6.1.
- Diabetes insulin dependiente,
- Coma diabético,
- Cetoacidosis,
- Alteraciones graves de la función renal o hepática. En caso de alteraciones graves de la función hepática o renal, se requiere el cambio a insulina.
- Embarazo
- Lactancia

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Glimepirida MABO debe tomarse poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se ingieran a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con Glimepirida Mabo puede llevar a una hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, cansancio, somnolencia, trastornos del sueño, agitación, agresividad, falta de concentración, de alerta y de reacción, depresión, confusión, trastornos del habla y visuales, afasia, temblor, paresias, alteraciones sensoriales, vértigo, indefensión, pérdida de autocontrol, delirios, convulsiones cerebrales y pérdida de consciencia que puede progresar a coma, respiración superficial y bradicardia.

Además, pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica como sudoración, humedad cutánea, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de una crisis hipoglucémica grave puede parecerse al de un accidente vascular cerebral. Los síntomas casi siempre pueden controlarse rápidamente con la ingestión 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:
- Poca disposición o (más común en pacientes ancianos) incapacidad del paciente para cooperar
- Desnutrición, comidas y horarios de comidas 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 la omisión de comidas
- Deterioro de la función renal
- Disfunción hepática grave

MEDICAMENTO ANULADO

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

- Dobredosis de Glimepirida MABO
- Ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de los carbohidratos o a la regulación contra la hipoglucemia (como, por ejemplo, ciertos trastornos de la función tiroidea, así como insuficiencias hipofisaria anterior o adrenocortical).
- Administración concomitante de otros medicamentos (ver sección 4.5)

El tratamiento con Glimepirida MABO requiere la determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina. Se recomienda la determinación de la proporción de hemoglobina glucosilada.

Durante el tratamiento con Glimepirida MABO se requiere realizar periódicamente un control hematológico (especialmente, leucocitos y trombocitos) y de la función hepática.

En situaciones de estrés (p. ej., accidentes, cirugía, infecciones con fiebre, etc.) puede estar indicado el cambio temporal a insulina.

No se tiene experiencia sobre el uso de glimepirida en pacientes con deterioro grave de la función renal o en diálisis. En pacientes con deterioro grave de la función renal o hepática está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento con sulfonilureas en pacientes con deficiencia de 6-GPD puede provocar anemia hemolítica. Como glimepirida pertenece al gupo de las sulfonilureas se debe usar con precaución en pacientes con deficiencia de 6-GPD y debe considerarse una terapia alternativa a las sulfonilureas.

Glimepirida MABO contiene lactosa monohidrato. Si el paciente sufre de una rara intolerancia familiar a la galactosa, deficiencia de lactasa total o del síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, no deberá usar este medicamento.

Glimepirida MABO contiene 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 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 de un estudio publicado sobre interacciones *in vivo* mostraron que el AUC de glimepirida se duplicaba en presencia de fluconazol, uno de los más potentes inhibidores de la CYP2C9.

De acuerdo con la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas, cabe mencionar las siguientes interacciones:

Potenciación del efecto hipoglucemiante y, por tanto, en ciertos casos puede producirse hipoglucemia cuando se toma alguno de los siguientes medicamentos:

- Fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona
- Insulina y antidiabéticos orales, como metformina
- Salicilatos y ácido p-amino-salicílico
- Esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas

MEDICAMENTO ANULADO

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

- 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)
- Tritocualina

Reducción del efecto hipoglucemiante y, por tanto, puede aparecer hiperglucemia cuando alguno de los siguientes medicamentos se administra concomitantemente con Glimepirida MABO, por ejemplo:

- Estrógenos y progestágenos,
- Saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- Estimulantes tiroideos, glucocorticoides,
- Derivados fenotiazínicos, 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 H_2, los betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden potenciar o reducir el efecto hipoglucemiante.

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

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

Glimepirida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados cumarínicos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la diabetes
Los niveles anormales de glucosa en sangre durante el embarazo se asocian con una incidencia mayor de anormalidades congénitas y mortalidad perinatal. Por tanto, el nivel de glucosa deberá estar muy controlado durante el embarazo para evitar el riesgo de teratogenicidad. 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 existen datos adecuados sobre el uso de glimepirida en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva que parece estar relacionada con la acción farmacológica (hipoglucemia) de glimepirida (ver sección 5.3)

MEDICAMENTO ANULADO

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

En consecuencia, glimepirida no debe utilizarse durante todo el embarazo.
En caso de tratamiento con glimepirida, si la paciente planea quedarse embarazada o si descubre que está embarazada, el tratamiento se deberá cambiar lo más pronto posible a la terapia con insulina.

Lactancia

Es desconocida la excreción en la leche materna. Glimepirida se excreta en la leche de la rata. Como otras sulfonilureas pasan a la leche materna, y debido al riesgo de hipoglucemia en lactantes no se aconseja la lactancia durante eltratamiento con glimepirida.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente 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 utilizar maquinaria en estas circunstancias.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas observadas en investigaciones clínicas se basan en la experiencia con el uso de glimepirida y otras sulfonilureas y se clasifican por sistema orgánico y en orden de frecuencia decreciente (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 (la frecuencia 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 suelen ser reversibles tras la interrupción de la medicación.

Frecuencia no conocida: trombocitopenía grave con recuento plaquetario menor de 10.000/µl y púrpura trombocitopénica

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raros: vasculitis leucocitoclástica, reacciones leves de hipersensibilidad que pueden progresar a reacciones graves con disnea, hipotensión y en ocasiones shock.
Frecuencia no conocida: es posible la alergia cruzada con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros: hipoglucemia
Estas reacciones hipoglucémicas aparecen generalmente de manera inmediata, pueden ser graves y no siempre fáciles de corregir. La aparición de dichas reacciones depende, al igual que con otras terapias

MEDICAMENTO ANULADO

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

hipoglucemiantes, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosificación (ver sección 4.4).

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: pueden ocurrir trastornos visuales transitorios, especialmente, al inicio del tratamiento, por variaciones de la glucemia

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: elevación de las enzimas hepáticas.
Muy raros: anomalías 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 producirse reacciones de hipersensibilidad cutánea como prurito, rash, urticaria y fotosensibilidad.

Resultados analíticos

Muy raros: disminución del sodio en sangre.

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

Tras la ingestión de una sobredosis puede producirse una hipoglucemia que puede durar de 12 a 72 horas y recidivar tras la recuperación inicial. Puede que no aparezcan síntomas hasta transcurridas 24 horas de la ingestión. En general se recomienda la observación hospitalaria. Pueden aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. La hipoglucemia puede acompañarse generalmente de síntomas neurológicos como agitación, temblor, trastornos visuales, problemas de coordinación, somnolencia, coma y convulsiones.

El tratamiento consiste en primer lugar en evitar la absorción induciendo el vómito y administrando agua o limonada con carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). Si se ha ingerido una gran cantidad, está indicado el lavado gástrico, seguido por carbón activado y sulfato sódico. En caso de sobredosis (grave), está indicada la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos. Se iniciará la administración de glucosa tan pronto como sea posible, si es preciso, mediante la inyección intravenosa en bolo de 50 mL de una solución al 50 %, seguida de la infusión de una solución al 10 % con vigilancia estricta de la glucemia. Posteriormente el tratamiento deberá ser sintomático.

En particular, cuando se tratan hipoglucemias debidas a la ingestión accidental de Glimepirida MABO en lactantes y niños, se ajustará cuidadosamente la dosis de glucosa para evitar la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa. Se vigilarán estrechamente los niveles de glucosa en sangre.

MEDICAMENTO ANULADO

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hipoglucemiantes, salvo las insulinas: Sulfonamidas, derivados de la 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 insulinodependiente.

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

Efectos farmacodinámicos

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 las células beta e incrementa la entrada de calcio en el interior de la célula por la apertura de los canales de calcio. Esto induce la liberación de insulina por exocitosis.

Glimepirida se une, con una alta tasa de intercambio, a una proteína de la membrana de la célula beta asociada al canal de potasio sensible a ATP, pero que difiere del punto de unión habitual de las sulfonilureas.

Actividad extrapancreática

Los efectos extrapancreáticos son, por ejemplo, el aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina y la reducción de la captación hepática de insulina.

La captación de la glucosa sanguínea hacia el músculo y tejidos adiposos periféricos se produce a través de proteínas especiales de transporte, situadas en la membrana celular. El transporte de glucosa en estos tejidos es el paso limitante de su utilización. Glimepirida incrementa muy rápidamente el número de moléculas transportadoras activas de glucosa en las membranas plasmáticas de los miocitos y adipocitos, estimulando la captación de glucosa.

Glimepirida incrementa la actividad de la fosfolipasa C específica para el glucosil-fosfatidilinositol que puede estar correlacionada con la lipogénesis y la glucogénesis inducidas por fármacos en adipocitos y miocitos aislados.

Glimepirida inhibe la producción hepática de glucosa incrementando la concentración intracelular de fructosa-2,6 bifosfato que, a su vez, inhibe la gluconeogénesis.

Eficacia clínica y seguridad

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

El efecto no difiere significativamente con independencia de que el fármaco se administre 30 minutos antes o inmediatamente después de una comida. En pacientes diabéticos puede alcanzarse un buen control metabólico durante 24 horas con una dosis única diaria.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Aunque el hidroximetabolito de glimepirida reduce ligera, aunque significativamente, la glucemia en personas sanas, sólo representa una pequeña parte del efecto total del fármaco.

Tratamiento combinado con metformina

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

Tratamiento combinado con insulina

Los datos sobre el tratamiento combinado con insulina son limitados. En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de glimepirida, puede iniciarse un tratamiento concomitante con insulina. En dos estudios, la combinación indujo la misma mejoría del control metabólico que la insulina sola; sin embargo, en el tratamiento combinado se requirió una dosis media de insulina más baja.

Población pediátrica

Se ha realizado un ensayo clínico controlado con medicamento activo (glimepirida en dosis de 8 mg al día como máximo o metformina en dosis de 2.000 mg al día como máximo) de 24 semanas de duración en el que han participado 285 niños y adolescentes (desde 8 hasta 17 años) con diabetes de tipo 2.

Tanto glimepirida como metformina indujeron una disminución significativa de la HbA1c con respecto al valor basal (glimepirida, -0,95 (EE 0,41); metformina, -1,39 (EE 0,40)). Sin embargo, glimepirida no alcanzó el criterio de no inferioridad frente a metformina en el cambio medio de la HbA1c con respecto al valor basal. La diferencia entre tratamientos fue del 0,44% a favor de la metformina. El límite superior (1,05) del intervalo de confianza del 95% para la diferencia no estuvo por debajo del margen de no inferioridad del 0,3%.

Después del tratamiento con glimepirida no se apreciaron nuevos problemas de seguridad entre los participantes pediátricos en comparación con pacientes adultos con diabetes melliltus de tipo 2. No se dispone de 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 ingestión de alimento no influye de manera relevante sobre la absorción; sólo reduce ligeramente la velocidad de absorción. Las concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) se alcanzan aproximadamente a las 2,5 horas tras la toma oral (media, 0,3 µg/mL con la administración de dosis múltiples de 4 mg diarios); se ha observado una relación lineal entre la dosis y la $C_{máx}$ y el AUC (área bajo la curva concentración/tiempo).

Distribución

El volumen de distribución de glimepirida es muy bajo (aproximadamente, 8,8 litros), semejante al espacio de distribución de la albúmina, tiene una elevada capacidad de unión a proteínas (> 99 %) y una baja tasa de aclaramiento (aproximadamente, 48 mL/minuto).
En animales, glimepirida se excreta en la leche. Glimepirida pasa a la placenta. Su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica es baja.

MEDICAMENTO ANULADO

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

Metabolismo o Biotransformación

La semivida sérica media dominante, relevante para las concentraciones séricas en condiciones de dosis múltiples, es de 5 a 8 horas aproximadamente. Tras dosis altas, se han observado semividas incluso ligeramente más prolongadas.

La comparación de la administración de dosis únicas y múltiples una vez al día no demostró diferencias farmacocinéticas significativas y la variabilidad intraindividual fue muy baja. No se detectó acumulación relevante.

Eliminación

Tras una dosis única de glimepirida radiomarcada, el 58 % de la radiactividad se recuperó en orina y el 35 %, en heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se han identificado en orina y heces dos metabolitos, casi con toda probabilidad resultantes del metabolismo hepático (la enzima más importante es la CYP2C9): el hidroxiderivado y el carboxiderivado. Tras la administración oral de glimepirida, las semividas terminales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas, respectivamente

Poblaciones especiales

La farmacocinética fue similar en varones y mujeres, así como en pacientes jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con bajo aclaramiento de creatinina se observó una tendencia al aumento del aclaramiento de glimepirida y a la reducción de las concentraciones séricas medias, probablemente por una eliminación más rápida a causa de una inferior unión a proteínas. Se modificó asimismo la eliminación renal de los dos metabolitos. En general no cabe esperar un riesgo adicional por la acumulación en dichos pacientes.
La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos sometidos a cirugía de las vías biliares fue similar a la observada en personas sanas.

Población pediátrica

Un estudio sin ayunar en el que se investigó la farmacocinética, la seguridad y la tolerabilidad de una dosis única de 1 mg de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (4 niños de 10 a 12 años y 26 adolescentes de 12 a 17 años) con diabetes de tipo 2 reveló valores de AUC(0-últ), $C_{máx}$ y t1/2 similares a los observados con anterioridad en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos preclínicos observados tuvieron lugar con exposiciones lo suficientemente superiores a la exposición máxima humana como para indicar poca relevancia clínica, o se debieron a la acción farmacodinámica (hipoglucemia) del compuesto. Esta observación se basa en estudios convencionales de seguridad, toxicidad con dosis repetidas, genotoxicidad, carcinogenicidad y de toxicidad reproductiva. En estos últimos (que han incluido estudios de embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad del desarrollo) los efectos adversos observados se consideraron secundarios a los efectos hipoglucemiantes inducidos por el compuesto en las madres y las crías.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Glicolato sódico de almidón, tipo A
Celulosa microcristalina

MEDICAMENTO ANULADO

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

Povidona K30
Estearato magnésico.

Glimepirida MABO 2 mg comprimidos: óxido de hierro amarillo (E172), laca de aluminio indigotina (E132).
Glimepirida MABO 4 mg comprimidos: laca de aluminio indigotina (E132).

6.2. Incompatibilidades

No applicable.

6.3. Periodo de validez

Glimepirida MABO 2 mg comprimidos y Glimepirida MABO 4 mg comprimidos: 3años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC transparente/ Aluminio de 10, 20, 30, 50, 60, 90 y 120 comprimidos (10 comprimidos/ blister).
Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No requiere medidas especiales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

MABO-FARMA, S.A.
Calle Rejas 2, planta 1
28821 Coslada
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glimepirida MABO 2 mg comprimidos: 67517
Glimepirida MABO 4 mg comprimidos: 67519

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

Primera autorización: Enero 2006
Última revalidación quinquenal: Agosto 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2021

MEDICAMENTO ANULADO

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