

Glimepic 2/4

Glimepirida 2/4 mg



Baliarda

Expendio bajo receta
Industria Argentina
Comprimidos ranurados

FORMULA:

Glimepic 2:

Cada comprimido ranurado contiene:

Glimepirida 2,00 mg.

Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, povidona, laurilsulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, c.s.p. 1 comprimido.

Glimepic 4:

Cada comprimido ranurado contiene:

Glimepirida 4,00 mg.

Excipientes: lactosa, celulosa microcristalina, povidona, laurilsulfato de sodio, almidón glicolato de sodio, estearato de magnesio, laca azul brillante, c.s.p. 1 comprimido.

ACCION TERAPEUTICA:

Agente hipoglucemiante oral.

INDICACIONES:

Tratamiento de diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II), en todos los casos en que la hiperglucemia no pueda controlarse adecuadamente mediante dieta, ejercicio físico y disminución de peso.

Tratamiento combinado con insulina para disminuir los niveles de glucosa en pacientes cuya hiperglucemia no puede ser adecuadamente controlada con hipoglucemiantes orales, ejercicio y dieta.

Glimepic también puede combinarse con otros antidiabéticos orales, no betacicotrópicos (metformina o inhibidores de las α glucosidasas).

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS /

PROPIEDADES:

ACCION FARMACOLOGICA

Glimepirida es un hipoglucemiante activo por vía oral perteneciente a la familia de las sulfonilureas. Su acción principal es la estimulación de la liberación de insulina por células β pancreáticas, a través de un aumento de la respuesta de las células β al estímulo fisiológico de la glucosa. La condición previa para la obtención de un efecto con glimepirida es la existencia de una producción endógena de insulina por las células β .

Glimepirida se liga con un rápido recambio a una proteína

de membrana de la célula β asociada a un canal de potasio dependiente de ATP, en un sitio diferente al de otras sulfonilureas, pero al igual que estas glimepirida regula la secreción de insulina cerrando los canales de potasio dependientes de ATP a nivel de la membrana de la célula β . El cierre de los canales potásicos induce una despolarización de la membrana, lo que resulta (por apertura de los canales de calcio) en un aumento del influjo de calcio a las células. El aumento de la concentración de calcio intracelular estimula la liberación de insulina por exocitosis.

Asimismo, glimepirida parece tener marcados efectos extrapancreáticos también postulados en el caso de otras sulfonilureas. Entre estos se encuentra un aumento de la sensibilidad del tejido periférico a insulina y una disminución de la absorción de insulina en el hígado.

Glimepirida aumenta rápidamente el número de moléculas de transporte de glucosa activas en la membrana plasmática de adipocitos y mioцитos. Glimepirida incrementa la actividad de la fosfopasa C específica de glicosilfosfatidilinositol, lo cual puede estar asociado con el aumento de la lipogénesis y la glucogénesis inducida por glimepirida en las células adiposas y musculares. Glimepirida eleva la concentración intracelular de fructosa-2,6-difosfato en el hígado, lo que inhibe a su vez la gluconeogénesis. FARMACOCINETICA:

Tras la administración oral de glimepirida la absorción es rápida y completa, alcanzando niveles plasmáticos máximos luego de alrededor 2,5 horas de la administración. La biodisponibilidad es del 100%. La absorción de glimepirida no se modifica significativamente con la ingesta de alimentos. Sólo la velocidad de absorción es levemente enlentecida.

A dosis terapéuticas, la C_{max} y el ABC varían en forma lineal con la dosis administrada. El volumen de distribución es muy bajo (aproximadamente de 8,8 litros) y corresponde aproximadamente al de la albúmina; a dosis terapéuticas, la unión a proteínas plasmáticas es superior al 99%. La vida media de eliminación es de 5 a 8 horas, y con altas dosis de glimepirida se prolonga ligeramente. Glimepirida es metabolizada completamente, probablemente en el hígado, con producción de dos metabolitos principales (hidroxi y carboxi derivados) que son eliminados principalmente en orina (58%) y en heces (35%). El hidroxi derivado posee una vida media de eliminación de 3-6 horas y posee una eficacia menor que glimepirida (aproximadamente 50%). El carboxi derivado posee una vida media de eliminación de 5-6 horas.

Los parámetros farmacocinéticos de glimepirida no se modifican con la administración repetida. La variabilidad intraindividuo es muy baja y no hay riesgo de acumulación.

En pacientes con el clearance de creatinina disminuido, el clearance plasmático de glimepirida tiende a aumentar y las concentraciones plasmáticas promedio disminuyen, probablemente como consecuencia de una eliminación más rápida a raíz de una menor fijación a proteínas. La eliminación renal de los metabolitos está disminuida.

La cinética no se modifica significativamente con la edad (mayores de 65 años).

En animales, se ha observado excreción de glimepirida en la leche. Glimepirida atraviesa la placenta. El pasaje a través de la barrera hematoencefálica es escaso.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

La dosis se determinará en base a los resultados de glucemia y glucosuria, debiendo establecerse la dosis mínima suficiente para lograr el balance metabólico adecuado. Se recomienda asimismo realizar determinaciones regulares de la proporción de hemoglobina glicosilada.

Dosis inicial y titulación de la dosis: la dosis inicial usual es de 1 mg una vez por día. Si con 1 mg se logra un buen control de la glucemia, esta será la dosis de mantenimiento a adoptar. Si no se alcanza el control adecuado, la dosis diaria debe aumentarse en forma progresiva, de acuerdo a los resultados de control de la glucemia; por ejemplo, a intervalos de una a dos semanas, gradualmente a: 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg - 6 mg - 8 mg. La dosis inicial máxima no deberá ser mayor a 2 mg.

Dosis de mantenimiento: la dosis diaria habitual en pacientes con diabetes bien controlada es de 1 a 4 mg. Dosis diarias superiores a 6 mg, brindan mejores resultados sólo en un pequeño número de pacientes.

El tratamiento implica normalmente una terapia prolongada. La eficacia a largo plazo debe ser monitoreada con la medición de la HbA1c cada 3 a 6 meses.

En general, una sola dosis diaria es suficiente. Se recomienda tomar esta dosis inmediatamente antes o durante un desayuno abundante o, en caso de no desayunar, inmediatamente antes o durante la primera comida principal. Es muy importante no omitir comidas después de haber ingerido los comprimidos.

El olvido de una dosis jamás debe corregirse con la toma ulterior de una dosis más fuerte.

Las medidas a adoptar ante equivocaciones como olvidar una dosis u omitir una comida o cuando una dosis no puede tomarse en el horario prescrito, deben ser acordadas previamente entre médico y paciente.

Ajuste subsiguiente de la dosis: la necesidad de glimepirida puede disminuir durante el curso del tratamiento. Por lo tanto, a fin de evitar la precipitación de hipoglucemia debe considerarse -en base a los resultados del control metabólico- una disminución de la dosis o la interrupción de la terapia.

Asimismo, debe considerarse un ajuste de la dosis en caso de variación de peso del paciente, cambio en su estilo de vida o presencia de otros factores que eleven el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia (véase PRECAUCIONES).

Reemplazo de otros antidiabéticos orales por Glimepic: no existe una relación exacta entre la dosificación de Glimepic y la de otros antidiabéticos. Debe tomarse en cuenta la potencia y la vida media del antidiabético anterior. Se recomienda utilizar el proceso de titulación de la dosis antes descrito, comenzando con dosis diarias de 1 mg, incluso en los casos en que el paciente esté sustituyendo la dosis máxima de otro hipoglucemiante oral. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de vida media

prolongada (como clorpropamida), puede ser necesario un período de washout con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia por efecto aditivo.

Tratamiento combinado de Glimepic + insulina: el tratamiento combinado puede instaurarse en pacientes con insuficiencia secundaria. La dosis recomendada de glimepirida es 8 mg una vez al día con el desayuno o la comida principal. Se deberá comenzar con una baja dosis de insulina y luego realizar incrementos en función de los niveles de glucemia en ayunas.

Modo de administración: los comprimidos de Glimepic deben ingerirse con suficiente cantidad de líquido (alrededor de medio vaso de agua).

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto, a otras sulfonilureas o a otras sulfonamidas. Diabetes mellitus insulino-dependiente (tipo I). Coma diabético. Cetoacidosis. Insuficiencia renal o hepática grave (en estas situaciones se recomienda administrar insulina). Embarazo. Lactancia.

ADVERTENCIAS:

La eficacia del tratamiento con Glimepic, es decir el control óptimo de la glucemia, reside en el correcto cumplimiento de la prescripción médica, un adecuado régimen alimentario, actividad física regular, reducción de peso si fuera necesario, así como en controles periódicos de sangre y orina.

En un estudio clínico, administrando la sulfonilurea tolbutamida (1,5 g/día) se observó un aumento de 2,5 veces en la tasa de mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento con dieta sola o con dieta más insulina. La administración de otros hipoglucemiantes orales del grupo de las sulfonilureas, por su similar mecanismo de acción, podría asociarse con un aumento de la mortalidad cardiovascular.

Pérdida del control de la glucemia: en pacientes estabilizados que son sometidos a situaciones de estrés (como traumatismos, cirugías e infecciones), puede haber un deterioro de la regulación de la glucemia, pudiendo ser necesaria la sustitución transitoria de Glimepic por insulina para mantener un buen control metabólico. **Capacidad para conducir:** debe advertirse a los pacientes que conduzcan vehículos, operen maquinarias peligrosas o desempeñen tareas que requieran completa alerta mental, que Glimepic puede influir sobre la capacidad de reacción, particularmente al comienzo del tratamiento, durante el ajuste de la dosis de Glimepic, especialmente si se asocia con alcohol.

PRECAUCIONES:

Hipoglucemia: el riesgo de hipoglucemia puede ser mayor durante las primeras semanas del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo.

Asimismo, cuando las comidas se toman a intervalos irregulares o se saltan completamente, el tratamiento con Glimepic puede conducir a hipoglucemia.

Entre las circunstancias que pueden favorecer la hipoglucemia,

se encuentran: alimentación deficitaria o irregular; ingesta inadecuada de carbohidratos (desequilibrio entre actividad física e ingesta); cambios en la dieta; consumo de alcohol, especialmente en combinación con la omisión de comidas; renuencia o incapacidad de cooperación por parte del paciente (más comúnmente en pacientes ancianos); insuficiencia renal; deterioro severo de la función hepática; ciertas alteraciones no compensadas del sistema endócrino que afecten el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (como alteraciones de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal); administración concurrente de otros medicamentos (véase Interacciones medicamentosas); tratamiento no indicado con Glimplic; sobredosis del producto.

En presencia de alguno de los factores de riesgo de hipoglucemia antes citados, así como cuando se manifiesta una enfermedad durante el tratamiento o si el paciente cambia de estilo de vida, puede ser necesario ajustar la dosis de Glimplic o sustituir el tratamiento. Los síntomas de hipoglucemia (véase REACCIONES ADVERSAS) pueden ser más leves o estar ausentes cuando la hipoglucemia evoluciona gradualmente, en pacientes de edad avanzada, cuando existe neuropatía autónoma o cuando el paciente está recibiendo un tratamiento concomitante (véase Interacciones medicamentosas).

En casi todos los casos la hipoglucemia puede controlarse rápidamente con la ingesta de hidratos de carbono (glucosa o azúcar, jugos de fruta o bebidas azucaradas). La hipoglucemia no puede controlarse con edulcorantes artificiales.

La experiencia con otras sulfonilureas indica que, independientemente de que las medidas adoptadas inicialmente hayan sido efectivas para regular la glucemia, el cuadro de hipoglucemia puede recidivar, lo que hace necesario una rigurosa observación del paciente.

La hipoglucemia severa o prolongada requiere tratamiento inmediato, seguimiento del médico y, en algunas circunstancias, la internación del paciente. Durante el tratamiento con Glimplic deberán realizarse controles regulares de glucosa en sangre y orina, y de hemoglobina glicosilada.

Se recomienda realizar regularmente un hemograma (particularmente recuento de leucocitos y plaquetas) y un control de la función hepática.

Embarazo: la experimentación animal ha demostrado la existencia de efectos teratogénicos, embriotóxicos e hipoglucemia fetal. No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Durante el embarazo se recomienda sustituir Glimplic por insulina. **Lactancia:** glibenclamida, al igual que otras sulfonilureas, pasa a la leche materna, por tal motivo la lactancia esta contraindicada durante el tratamiento con Glimplic.

Pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Interacciones medicamentosas:

La administración concomitante de glibenclamida con otras medicaciones puede alterar el control de la glucemia. Sobre la base de la experiencia obtenida con Glimplic y con otras sulfonilureas

deben considerarse las siguientes interacciones: la acción hipoglucemiante de glibenclamida puede ser potenciada por: insulina y otros antihipertensivos orales, fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, salicilatos, ácido paraaminosalicílico, esterores anabólicos y hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, derivados cumarínicos, fenfluramina, fibratos, IECA, ISRS (fluoxetina), alopurinol, simpaticolíticos, ciclofosfamida, trofosfamida, ifosfamida, sulfamidas de acción prolongada, tetraciclina, IMAO, quinolonas, probenecid, pentoxifilina (alta dosis parenteral), disopiramide, feniramidol, AINES, guanetidina, sulfipirazona.

Las drogas que tienden a inducir hiperglucemia y que pueden disminuir el efecto hipoglucemiante de glibenclamida son: diuréticos de asa y tiazídicos, estrógenos y progestágenos, anticonceptivos orales, hormonas tiroideas, corticosteroides, fenotiazinas, clorpromazina, adrenalina y otros agentes simpaticomiméticos, ácido nicotínico (en dosis altas) y derivados, laxantes (empleo prolongado), fenitoína, diazóxido, glucagon, barbitúricos, rifampicina, acetazolamida.

Miconazol: se ha reportado una potencial interacción entre miconazol oral y agentes hipoglucemiante que conducen a hipoglucemia severa. Se desconoce si dicha interacción también ocurre con miconazol por vía intravenosa, tópica o vaginal.

Simpaticolíticos: bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos tales como los betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia pueden estar disminuidos o ausentes. Clonidina y reserpina pueden ocasionar aumento o disminución del efecto hipoglucemiante.

Estudios clínicos en pacientes con diabetes no insulino dependiente no han mostrado interacción alguna entre glibenclamida y betabloqueantes. No obstante, en caso de coadministración con betabloqueantes, se recomienda advertir a los pacientes sobre un potencial riesgo de hipoglucemia.

Alcohol: el consumo crónico o agudo de alcohol, puede aumentar o disminuir la acción hipoglucemiante de Glimplic de modo impredecible.

Warfarina: la administración concomitante de 4 mg de glibenclamida diarios no alteró las características farmacocinéticas ni la unión a proteínas de warfarina luego de la administración de una dosis única de 25 mg de warfarina. Sin embargo, se observó una leve disminución de la respuesta farmacodinámica de warfarina.

Antagonistas H₂: la experimentación clínica no ha demostrado interacciones clínicamente significativas entre antagonistas de receptores H₂ y glibenclamida.

Propranolol: la administración concomitante de 40 mg de propranolol tres veces al día y glibenclamida incrementó significativamente la C_{max}, el ABC y el t_{1/2} de glibenclamida en 23%, 22% y 15% respectivamente y disminuyó el clearance un 18%.

Drogas metabolizadas por CYP 450: se ha reportado una potencial interacción con otras drogas metabolizadas por el CYP 2C9, tales como fenitoína, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno y ácido mefenámico.

REACCIONES ADVERSAS:

Hipoglucemia: en estudios clínicos, la incidencia observada de hipoglucemia en pacientes tratados con glibenclamida esta comprendida entre 0,9-1,7%. La hipoglucemia es algunas veces severa, con amenaza para la vida.

Otras reacciones adversas reportadas con incidencia ≥1% comprenden: mareos, astenia, cefalea, náuseas.

Reacciones visuales: especialmente al comienzo del tratamiento, pueden presentarse trastornos visuales transitorios (cambios en la acomodación y/o visión borrosa), debido a variaciones en los niveles de glucemia.

Reacciones gastrointestinales: con una incidencia menor del 1% se han observado: vómitos, dolor abdominal, sensación de plenitud y diarrea.

Se han informado casos aislados de aumento de las transaminasas. Raramente se ha reportado ictericia colestática con sulfonilureas y hepatitis, que puede conducir a insuficiencia hepática con amenaza para la vida del paciente.

Reacciones hematológicas: durante el tratamiento con sulfonilureas, en casos aislados, se ha observado: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, y pancytopenia moderadas a severas.

Reacciones dermatológicas: con una incidencia <1% se han reportado reacciones de hipersensibilidad cutánea (prurito, urticaria o erupciones cutáneas). En casos aislados, estas reacciones leves pueden evolucionar a reacciones graves con disnea, disminución de la presión arterial y shock (incluso con amenaza para la vida). Se han reportado raros casos de fotosensibilidad cutánea y vasculitis alérgica. Puede ser posible una hipersensibilidad cruzada con otras sulfonilureas, sulfamidas y sus derivados.

Reacciones metabólicas: se ha reportado hiponatremia, más frecuente en pacientes polimedicaos o con disfunciones que induzcan hiponatremia o aumento de la liberación de la hormona antidiurética. Con otras sulfonilureas se ha reportado el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, que se sugiere se debería a un aumento de la acción periférica de ADH o de su liberación.

Pueden presentarse asimismo signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, humedecimiento de la piel, ansiedad, taquicardia, hipotensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

SOBREDOSIFICACION:

Síntomas: la sobredosis de glibenclamida puede conducir a hipoglucemia. Los síntomas pueden aparecer hasta 24 horas después de la ingestión (como hambre voraz, sueño, temblores, agitación, irritabilidad, humor depresivo, cefaleas y trastornos de sueño o déficit neurológico tales como trastornos del habla, vista, parálisis, pérdida del conocimiento hasta coma).

Tratamiento: el tratamiento inicial consiste en impedir la absorción de la droga favoreciendo la emesis o administrando carbón activado. Los síntomas hipoglucémicos leves sin pérdida de conciencia y sin signos neurológicos deben ser tratados con glucosa

oral y ajustes de la dosis de glibenclamida y/o de los patrones alimentarios. Debe realizarse un monitoreo minucioso del paciente hasta asegurarse que el mismo está fuera de peligro.

Las reacciones hipoglucémicas severas con pérdida del conocimiento, convulsiones o daño neurológico ocurren infrecuentemente y requieren inmediata hospitalización. Los pacientes deben ser monitoreados por un mínimo de 24-48 horas dado que la hipoglucemia puede recurrir luego de la recuperación aparente. **Lactantes y pacientes pediátricos:** cuando se trata la hipoglucemia por ingesta accidental de glibenclamida, la dosis de glucosa a administrar debe ser cuidadosamente ajustada a fin de evitar una hiperglucemia peligrosa. Se recomienda monitorear cuidadosamente los niveles de glucosa en sangre.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:


(011) 4962-2247 / 4962-6666.

Hospital Posadas:


(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACION:

Glimplic 2: envases con 30 comprimidos ranurados.

 Comprimidos oblongos, color amarillo claro, ranurados, codificados en una cara con GL 2.

Glimplic 4: envases con 30 comprimidos ranurados.

 Comprimidos oblongos, color celeste, ranurados, codificados en una cara con GL 4.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.420

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o efecto indeseable del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Última revisión: Enero 2001.

 **Baliarda S.A.**
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires