

# Glucopirida®

## Glimepirida

Comprimidos

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

### FÓRMULA

**Cada comprimido contiene:** Glimepirida 2 mg; excipientes autorizados: lactosa monohidrato, almidón glicolato sódico, povidona K30, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, óxido férrico amarillo, c.s.

**Cada comprimido contiene:** Glimepirida 4 mg; excipientes autorizados: lactosa monohidrato, almidón glicolato sódico, povidona K30, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, óxido férrico rojo, c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente hipoglucemiante oral.

### INDICACIONES

Glimepirida está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo II), en todos los casos en los que los niveles de glucemia no puedan controlarse adecuadamente por dieta, ejercicio físico y disminución de peso.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Glimepirida es una sustancia hipoglucemiante oralmente activa que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede usarse en caso de diabetes mellitus no insulino dependiente.

Glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Al igual que en el caso de otras sulfonilureas, este efecto se basa en un aumento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, la glimepirida parece tener marcados efectos extrapancreáticos también postulados en el caso de otras sulfonilureas.

**Actividad extrapancreática:** los efectos extrapancreáticos son por ejemplo: un aumento de la sensibilidad del tejido periférico por insulina y una disminución de la absorción de insulina por el hígado. La absorción de glucosa de la sangre al músculo periférico y los tejidos adiposos se produce vía proteínas transportadoras especiales, ubicadas en la membrana celular. El transporte de glucosa en estos tejidos es el paso que limita la tasa de utilización de glucosa. Glimepirida aumenta muy rápidamente el número de moléculas transportadoras de glucosa activas en las membranas plasmáticas de las células musculares y grasas, lo que estimula la absorción de glucosa.

Glimepirida aumenta la actividad de la fosfolipasa C glicosil-fosfatidilinositol-específica, que puede correlacionarse con la lipogénesis y glucogénesis inducida por la droga en células grasas y musculares aisladas.

Glimepirida inhibe la producción de glucosa en el hígado al aumentar la concentración intracelular de fructosa-2,6-bisfosfato, lo que inhibe a su vez la gluconeogénesis.

### Efectos sobre la agregación plaquetaria y el sistema cardiovascular

Glimepirida inhibe in vivo, en animales, la agregación de plaquetas e in vivo en plaquetas humanas selectivamente la actividad de enzimas claves de agregación. Glimepirida reduce la formación de placas ateroscleróticas en animales. Tiene poco efecto sobre el sistema cardiovascular en animales. Queda aún por dilucidar la importancia clínica de estos hallazgos.

**Generalidades:** en personas sanas, la dosis oral efectiva mínima es de aproximadamente 0,6 mg. El efecto de glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La respuesta fisiológica al ejercicio físico agudo, es decir, la reducción de la secreción de insulina sigue presentándose durante el tratamiento con glimepirida.

No hubo diferencias significativas en cuanto al efecto, independientemente si la droga era administrada 30 min. o inmediatamente antes de una comida. En los pacientes diabéticos puede lograrse un buen control metabólico durante 24 horas con una dosis única.

Si bien el metabolito hidroxido de glimepirida provocó una disminución pequeña pero significativa de la glucosa sérica en personas sanas, ello representa sólo una parte menor del efecto total de la droga.

**Farmacocinética:** la biodisponibilidad absoluta de glimepirida es completa. La ingestión de alimento no tiene influencia relevante sobre la absorción, sólo disminuye levemente la tasa de absorción. Las concentraciones séricas máximas (C<sub>max</sub>) se alcanzan aproximadamente 2,5 horas después de la ingestión oral (media 0,3 µl/ml durante el tratamiento con dosis múltiples de 4 mg diarios) y existe una relación lineal entre la dosis y tanto C<sub>max</sub> como AUC (área bajo la curva tiempo/ concentración).

Glimepirida presenta un volumen de distribución muy bajo (aproximadamente 8,8 litros) que es aproximadamente igual al espacio de distribución de la albúmina una alta unión a las proteínas (>99 %) y una depuración baja (aproximadamente 48 ml/min.). La vida media sérica dominante que es importante para las concentraciones séricas en condiciones de dosis múltiples, es de aproximadamente 5 a 8 horas. Después de dosis altas se han observado vidas medias ligeramente más prolongadas.

Después de una dosis única de glimepirida marcada con radioisótopos el 58 % de la radiactividad se recuperó en la orina y el 35 % en las heces. No se detectó sustancia original en la orina. Dos metabolitos, muy probablemente resultantes del metabolismo hepático, se identificaron tanto en la orina como en las heces el derivado hidroxilo y el derivado carboxilo. Después de la administración oral de glimepirida las vidas medias terminales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas respectivamente.

La comparación de la dosificación única y múltiple una vez al día, no reveló diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos y la variabilidad intraindividual fue muy baja. No hubo acumulación relevante.

Los parámetros farmacocinéticos fueron similares en hombres y mujeres así como en pacientes jóvenes y de edad (mayores de 65 años). En pacientes con una depuración de creatinina baja, se observó una tendencia al aumento de la depuración de glimepirida y a la disminución de las concentraciones séricas medias, muy probablemente resultante de una eliminación más rápida debido a una menor unión a las proteínas. Se observó un deterioro en la eliminación renal de ambos metabolitos. En general no cabe presumir un riesgo adicional de acumulación en dichos pacientes. Los parámetros farmacocinéticos de cinco pacientes diabéticos después de una cirugía del conducto biliar fueron similares a los de las personas sanas. En animales, glimepirida es excretada en la leche. Glimepirida atraviesa la placenta. El pasaje de la barrera hematoencefálica es reducido.

### POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La base de un tratamiento exitoso de la diabetes es una buena dieta, una actividad física constante, además de controles periódicos de sangre y orina. Los efectos negativos resultantes de la falta de observancia de la dieta, no pueden ser compensados mediante comprimidos o insulina.

La posología se basa en los resultados del examen metabólico (determinaciones de glucosa en sangre y orina). La dosis inicial es de 1 mg/ día. En caso de una buena regulación, esta dosificación puede tomarse como tratamiento de mantenimiento.

En caso de regulación insatisfactoria, la dosis debe incrementarse sobre la base de la situación metabólica en forma escalonada, con un intervalo de aproximadamente 1 a 2 semanas entre cada paso. Sólo en casos excepcionales se obtienen mejores resultados con dosis superiores a 6 mg de glimepirida por día.

La dosis máxima recomendada es de 8 mg por día. Normalmente es suficiente una dosis diaria única de glimepirida. Se recomienda tomar esta dosis poco antes o durante un desayuno sustancioso; en caso de no desayunar poco antes o durante la primera comida importante. La omisión de una dosis por olvido no debe corregirse jamás tomando posteriormente una dosis mayor. Los comprimidos deben tragarse enteros con algo de líquido.

Si un paciente presenta una reacción hipoglucémica con 1 mg de glimepirida (medio comprimido), ello indica que en dicho paciente cabe esperar una regulación con la dieta solamente.

Como la mejoría en el control de la diabetes está asociada con una mayor sensibilidad a la insulina, en el curso del tratamiento pueden reducirse los requerimientos de glimepirida. En consecuencia para evitar hipoglucemia, debe considerarse una reducción oportuna de la dosis o la interrupción del tratamiento. La corrección de la dosis también puede ser considerada en el caso de variaciones en el peso del paciente, cambios en su estilo de vida y en el caso de otros factores que aumenten el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia.

**Sustitución de otros preparados antidiabéticos orales por glimepirida:** en general, la sustitución de otros preparados antidiabéticos orales por glimepirida puede llevarse a cabo sin problemas. La dosis inicial recomendada es de 1 mg de glimepirida por día. La dosis de glimepirida suele incrementarse en forma escalonada sobre la base de la reacción metabólica, en la forma descrita para el primer tratamiento. Para la sustitución por glimepirida debe tomarse en cuenta la potencia y la vida media de la medicación anterior. En algunos casos es aconsejable un período de lavado de arrastre, de unos pocos días, a fin de reducir al mínimo el riesgo de reacciones hipoglucémicas debido al efecto aditivo.

**Sustitución de insulina por glimepirida:** para ciertos casos de pacientes diabéticos tipo II, antes regulados con insulina, puede estar indicada la sustitución por glimepirida. En general esta sustitución debe llevarse a cabo en una institución hospitalaria.

### CONTRAINDICACIONES

Glimepirida no debe ser administrada en los siguientes casos: diabetes insulino dependiente, coma diabético, cetoacidosis, trastornos severos de la función renal o hepática, hipersensibilidad a la glimepirida, a otras sulfonilureas o sulfamidas o a otras sustancias contenidas en el comprimido.

En caso de trastornos severos de la función renal o hepática, es necesaria una sustitución por insulina.

### Embarazo y lactancia.

### Advertencias especiales y precauciones especiales para su uso.

Glimepirida debe tomarse poco antes o durante una comida.

Para que el tratamiento con glimepirida consiga su objetivo (el control óptimo de la glucemia) son necesarios una dieta adecuada, ejercicio físico regular y de ser necesario reducción del peso corporal, así como la administración regular de glimepirida. Los síntomas clínicos de una glucemia todavía insuficientemente disminuida (hiperglucemia) son, por ejemplo, micción frecuente, sed intensa, sequedad de la boca y piel seca. El riesgo de hipoglucemia puede ser mayor durante las primeras semanas del tratamiento. Por lo tanto se recomienda un cuidadoso monitoreo. Algunos factores que favorecen la hipoglucemia son: renuencia o incapacidad de cooperación por parte del paciente (más comúnmente en pacientes de edad avanzada), alimentación deficiente, comidas irregulares, desequilibrio entre el esfuerzo físico y la ingesta de carbohidratos; alteraciones de la dieta: consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas; insuficiencia renal; deterioro grave de la función hepática; sobredosis de glimepirida, ciertas actividades no

compensadas del sistema endócrino que afecten el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo, alteraciones de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal); administración concurrente de otros medicamentos; tratamiento no indicado con glicemipirida.

El paciente debe informar al médico estas condiciones así como las reacciones hipoglucémicas, ya que pueden indicar la necesidad de un monitoreo especial. Cuando existen estos factores de riesgo de hipoglucemia, así como cuando se manifieste una enfermedad durante el tratamiento o si el paciente cambia de estilo de vida, puede ser necesario ajustar la dosis de glicemipirida o todo el tratamiento.

Los síntomas de hipoglucemia reflejo de la contrarregulación adrenérgica del organismo, pueden ser mas 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 con betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas. En casi todos los casos la hipoglucemia puede controlarse rápidamente tomando de inmediato hidratos de carbono (glucosa o azúcar, por ejemplo en forma de terrones de azúcar, jugos de fruta o té azucarados). Para ello, el paciente debe llevar siempre consigo un mínimo de 20 g de glucosa. La hipoglucemia no puede ser controlada con edulcorantes artificiales. La experiencia con otras sulfonilureas indica que, independientemente de que las medidas adoptadas inicialmente hayan tenido éxito, puede presentarse un cuadro de hipoglucemia posterior. Por lo tanto los pacientes deben ser rigurosamente observados.

La hipoglucemia severa requiere tratamiento inmediato, seguimiento del médico y, en algunas circunstancias, la internación del paciente. En casos excepcionales como ser trauma, cirugías, infecciones febriles, puede haber un deterioro de la regulación de la glucemia, y puede ser necesario sustituir transitoriamente la glicemipirida por insulina para mantener un buen control metabólico.

**Interacciones medicamentosas:** al tomar glicemipirida simultáneamente con ciertos medicamentos pueden producirse tanto aumentos como disminuciones no deseadas de la acción hipoglucemiante de la glicemipirida. Por este motivo, sólo deberían tomarse otros medicamentos con el conocimiento (o prescripción) del médico. En base a la experiencia adquirida con glicemipirida y con otras sulfonilureas cabe mencionar las siguientes interacciones.

Pueden producirse reacciones hipoglucémicas como manifestación del aumento del efecto hipoglucemiante luego de la administración simultánea de glicemipirida y por ejemplo fenibutazona, azapropazona, oxifenbutazona, insulina y productos antidiabéticos orales, metformina, salicilatos y ácido paminosalicílico, esteroides anabólicos y hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, anticoagulantes cumarínicos, fenfluramina, fibratos, inhibidores de la ECA, fluoxetina, allopurinol, agentes simpaticolíticos cído-, tro- e fosfamidias, sulfipirazona, algunas sulfamidas de acción prolongada, tetraciclidas, inhibidores de la MAO antibióticos quinolónicos, probenecid, miconazol, pentoxifilina (en dosis altas por vía parenteral), tritocualina.

Puede producirse una disminución del efecto hipoglucemiante de la glicemipirida y por ende un deterioro del estado metabólico, cuando glicemipirida se administra simultáneamente con medicamentos que contienen los siguientes agentes activos:

Estrógenos y gestágenos, saluréticos, diuréticos tiazídicos, tiromiméticos, glucocorticoides derivados de fenotiazina, adrenalina y agentes simpaticomiméticos, ácido nicotínico (en altas dosis) y sus derivados, laxantes (uso prolongado) fenitoína, diazóxido, glucajón, barbituratos y rifampicina, acetazolamida. Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, los betabloqueadores, la clonidina y la reserpina pueden provocar ya sea una potenciación o un debilitamiento del efecto hipoglucemiante.

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

La ingestión aguda o crónica del alcohol pueden potenciar o debilitar la manera impredecible el efecto hipoglucemiante.

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

**Embarazo:** en estudios de toxicidad reproductiva se presentaron teratogenicidad y toxicidad en el desarrollo. Todos los efectos de toxicidad reproductiva se deben probablemente a los efectos farmacodinámicos de dosis extremadamente altas y no son específicos de la sustancia.

Glicemipirida no debe administrarse durante el embarazo. De lo contrario hay riesgo o daño para el niño. Durante el embarazo las pacientes deben sustituir la glicemipirida por insulina.

**Lactancia:** para evitar la posible ingestión junto con la leche materna, y un posible daño al niño, éste medicamento no debe ser administrado a mujeres en periodo de lactancia. Si es necesario, la paciente debe sustituir la medicación por insulina o bien debe interrumpir la lactancia.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria:** mientras no se logre un control óptimo, por ejemplo, cuando se cambia preparado antidiabético por otro, o cuando los comprimidos no se han tomado regularmente, puede alterarse la capacidad de atención y reacción de manera tal que el paciente no esté en condiciones de hacer frente al tránsito vial o de operar maquinaria.

## REACCIONES ADVERSAS

Durante la experiencia adquirida con glicemipirida y otras sulfonilureas, cabe mencionar los siguientes efectos secundarios.

**Hipoglucemia:** en casos poco frecuentes se han observado reacciones hipoglucémicas después de la

administración de glicemipirida. Estas reacciones se producen principalmente en forma directa, pueden ser severas y no siempre fáciles de corregir. La aparición de tales reacciones depende, al igual que en cualquier tratamiento de la diabetes con medicamentos, de factores individuales tales como los hábitos dietarios y la dosificación.

**Ojos:** pueden presentarse trastornos visuales transitorios, especialmente al comienzo del tratamiento, debido a cambios en los niveles de glucemia

**Gastrointestinales:** los malestares gastrointestinales tales como náuseas vómitos y diarrea, o sensación de repleción estomacal y dolor abdominal son muy poco frecuentes y rara vez provocan la interrupción del tratamiento. En casos aislados se han registrado aumentos en los valores de enzimas hepáticas durante el tratamiento con sulfonilureas y empeoramiento de la función hepática con colestasis con ictericia y hepatitis. Los síntomas desaparecen generalmente al interrumpir el tratamiento, pero la hepatitis severa puede evolucionar hasta una insuficiencia hepática

**Alergia:** pueden producirse reacciones cutáneas de hipersensibilidad tales como picazón rash y urticaria. En casos aislados reacciones leves pueden evolucionar a severas con disnea, caída de la presión arterial y, a veces, shock. En casos aislados puede presentarse hipersensibilidad a la luz. En casos aislados puede aparecer vasculitis alérgica. Es posible una alergenidad cruzada con sulfonilureas, sulfamidas o sus derivados.

**Hemograma:** los cambios sanguíneos son poco frecuentes durante el tratamiento con este medicamento. Se trata de casos moderados a severos de trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y pancitopenia. Estas son, en general reversibles al interrumpir el tratamiento.

**Varios:** puede producirse una reducción de las concentraciones séricas de sodio.

## SOBREDOSIFICACIÓN

La ingestión de una sobredosis puede provocar hipoglucemia, la que puede durar 12 a 72 horas y puede repetirse después de la recuperación. Los síntomas pueden presentarse hasta 24 horas después de la ingestión. Por ello se recomienda, en general la observación en una institución hospitalaria. Pueden presentarse náuseas vómitos y dolor epigástrico. En general, la hipoglucemia puede estar acompañada por síntomas neurológicos tales como intranquilidad, temblor, trastornos de la visión, problemas de coordinación, somnolencia, coma y convulsiones. El tratamiento consiste ante todo en prevenir que la glicemipirida sea absorbida, induciendo vómitos y tomando agua o limonada con carbón activado (absorbente) y sulfato sódico (laxante).

Cuando se hubieren ingerido grandes cantidades, está indicado el lavado gástrico, dejando para después el uso de carbón activado y el sulfato sódico. En caso de sobredosis (severa) está indicada la internación en una unidad de cuidados intensivos. Comience tan pronto como sea posible con la administración de glucosa, de ser necesario, primero 50 ml de una solución intravenosa al 50 % en forma de bolo, seguida por una solución al 10 % como infusión, bajo un control estricto de la glucemia. Proceda además al tratamiento sintomático.

En particular cuando se trata la hipoglucemia debida a ingestión accidental de glicemipirida en niños, la dosis de glucosa administrada debe ajustarse cuidadosamente en vista de la posibilidad de producir una peligrosa hiperglucemia y debe controlarse mediante un estrecho monitoreo de la glucemia.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/ 2247**

**Hospital Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777**

**Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115**

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO CONSULTE A SU MEDICO. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA. ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRITO PARA SU PROBLEMA MEDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

## CONSERVACIÓN

**Debe conservarse en su envase original en lugar fresco y seco, (preferentemente entre 15 y 30°C). Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

## PRESENTACIONES

**Glucopirida 2 mg:** envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos.

Uso hospitalario exclusivo: envases con 100, 250, 500 y 1.000 comprimidos.

**Glucopirida 4 mg:** envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos.

Uso hospitalario exclusivo: envases con 100, 250, 500 y 1.000 comprimidos.



Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 49.202

Biotenk S.A. Zúvriya 5747 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dirección Técnica: Silvia G. Balanian - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Octubre de 2000