

GLIPERID

Glimepirida

Comprimidos 2 mg y 4 mg

Venta bajo receta

Fórmula:

Comprimidos 2 mg

Cada comprimido contiene:

Glimepirida.....2 mg

Excipientes: Lactosa 67,90 mg; Celulosa Microcristalina 10 mg; Almidón Glicolato de Sodio 4 mg; Estearato de Magnesio 0,5 mg; Povidona 0,5 mg; Índigo Carmín Laca Aluminica 0,1 mg.

Comprimidos 4 mg

Cada comprimido contiene:

Glimepirida.....4 mg

Excipientes: Lactosa 135,8 mg; Celulosa Microcristalina 20 mg; Almidón Glicolato de Sodio 8 mg; Estearato de Magnesio 1 mg; Povidona 1 mg; Índigo Carmín Laca Aluminica 0,2 mg.

Acción farmacológica:

Antidiabético. Agente hipoglucemiante oral.

Indicaciones:

Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), cuando el nivel de azúcar no puede controlarse en forma adecuada únicamente con dieta, ejercicio físico o reducción de peso. Puede ser administrado con insulina cuando la eficacia de glimepirida decrece (insuficiencia secundaria parcial). Glimepirida también puede combinarse con otros antidiabéticos orales no betacititrópicos. Glimepirida no es adecuado para el tratamiento de diabetes mellitus (tipo 1) insulino-dependiente (por ejemplo para el tratamiento de diabéticos con antecedentes de cetoacidosis). Tampoco es adecuado para el tratamiento de cetoacidosis diabética o de coma o precoma diabético.

Características farmacológicas / Propiedades:

Farmacodinamia

a) Modo de acción:

Glimepirida disminuye la concentración de glucosa en sangre (tanto en personas sanas como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2), principalmente por la estimulación de la liberación de insulina en las células beta pancreáticas. Este efecto se basa, predominantemente, en una respuesta mejorada de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Aún logrando una reducción equivalente de la glucosa sanguínea, la administración de dosis bajas de glimepirida a animales y a voluntarios sanos produce la liberación de cantidades mas pequeñas de insulina (Comparado con glibenclamida). Este hecho señala existencia de efectos extrapancreáticos de glimepirida (insulino – sensibilizadores e insulino – miméticos). Más aún, comparada con otras sulfonilureas, glimepirida tiene menor efecto sobre el sistema cardiovascular. Reduce la agregación plaquetaria (datos en animales e in vitro) y lleva una disminución marcada de la formación placas ateroscleróticas (datos en animales). Liberación de insulina: como todas las sulfonilureas, glimepirida regula la secreción de insulina por la interacción con el canal de potasio ATP-sensible en las células beta de la membrana. A diferencia de otras sulfonilureas, glimepirida se une específicamente a la proteína 65KDa ubicada en la membrana de la célula beta. Esta interacción de glimepirida con su proteína ligante determina la probabilidad de que el canal de potasio ATP-sensible pueda abrirse o cerrarse. Glimepirida cierra el canal de potasio. Esto induce la despolarización de la célula beta y resulta en la apertura de los canales de calcio voltaje-sensitivo, produciéndose así el ingreso de calcio a la célula. El incremento de la concentración intracelular de calcio activa la liberación de insulina por exocitosis. Glimepirida se une y desune a su proteína ligante mucho más rápidamente y por lo tanto, más frecuentemente que glibenclamida. Se asume que esta alta velocidad característica del intercambio con la proteína ligante es la responsable de su efecto sensibilizador de la glucosa y de la protección de las células beta de la desensibilización y del agotamiento prematuro. Efecto insulino-sensibilizante: glimepirida aumenta la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa (datos en humanos y en animales). Efecto insulino-mimético: glimepirida mimetiza la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa y sobre la producción de glucosa hepática. La captación periférica de glucosa ocurre por su transporte hacia el interior de las células musculares y grasas. Glimepirida incrementa directamente el número de moléculas transportadoras de glucosa en la membrana plasmática de las células musculares y grasas. El mayor ingreso de glucosa produce la activación de la glicosilfosfatidilinositol-fosfolipasa C específica. Como consecuencia, los niveles de cAMP celular decrecen. Causando la reducción de la actividad de la protein-quinasa A: esto a su vez produce la estimulación del metabolismo de la glucosa. Glimepirida inhibe la producción hepática de glucosa aumentando la concentración de fructosa- 2,6-bifosfato (que es un inhibidor de la glucogénesis). Efectos sobre la agregación plaquetaria y sobre la formación de placas ateroscleróticas: glimepirida produce la agregación plaquetaria in vitro e in vivo. Este efecto es, probablemente, resultado de una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa (que es responsable de la formación de Tromboxano A, un importante factor endógeno de agregación plaquetaria). Glimepirida reduce significativamente la formación de placas ateroscleróticas en animales. El mecanismo no ha sido determinado todavía. Efectos cardiovasculares: a través de los canales de potasio ATP-sensibles (ver más arriba), las sulfonilureas afectan también el sistema cardiovascular. Comparadas con sulfonilureas convencionales, glimepirida tiene efecto significativamente menor sobre el sistema cardiovascular (datos en animales). Esto podría ser explicado por la naturaleza específica de su interacción con la proteína ligante del canal de potasio ATP-sensibles.

Características farmacodinámicas:

En personas sanas, la dosis oral mínima efectiva es de 0,6 mg. El efecto de glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso (reducción de la secreción de insulina) sigue existiendo en presencia de glimepirida. No hubo ninguna diferencia significativa en el efecto cuando la droga se administró 30 minutos o inmediatamente antes de la comida. En pacientes diabéticos puede lograrse buen control metabólico durante 24 horas con una dosis única. Más aún, en un estudio clínico, se logró buen control metabólico en 12 de 16 pacientes con insuficiencia renal (clearance de creatinina: 4 a 79 ml/min). Aunque el “hidroxi” metabolito de glimepirida causa pequeño pero importante decrecimiento de la glucosa sérica en personas sanas, este hecho explica solamente una parte menor del efecto total de la droga.

Farmacocinética:

La biodisponibilidad absoluta de glimepirida es completa. La ingesta

de alimentos no tiene influencia relevante en la absorción. Las concentraciones séricas máximas (Cmáx) se alcanzan aproximadamente 2,5 horas después de la ingestión oral (309 ng/ml durante la dosificación múltiple de 4 mg diarios) y hay una relación lineal entre “Cmáx” y “AUC” (Área Bajo la Curva Tiempo/Concentración). El volumen de distribución (aprox. 8,8 litros) de glimepirida es muy bajo (es igual, de un modo general, al espacio de distribución de albúmina). Glimepirida se liga a las proteínas en más de 99% y tiene un bajo clearance (aprox. 48 mg/min). La vida media promedio predominante en suero, que es de relevancia para las concentraciones séricas bajo las condiciones de múltiples dosis, es de alrededor de 5 a 8 horas. Se notaron vidas medias apenas un poco más largas durante dosis altas. Después de una dosis simple de glimepirida radiomarcada, se recobró el 58% de la radiactividad en orina y 35% en heces. No se detectó droga sin cambios en orina. Fueron identificados dos metabolitos (con mayor probabilidad resultantes del metabolismo hepático), ambos en orina y heces: el “hidroxi” derivado y el “carboxi” derivado. Después de la administración oral de glimepirida, las vidas medias terminales de los metabolitos fueron 3 a 6 y 5 a 6 horas, respectivamente. La comparación de la misma dosificación diaria total administrada en dosis única o en varias dosis no reveló diferencias significativas en la farmacocinética y la variabilidad intraindividual fue muy baja. Tampoco hubo acumulación relevante. La farmacocinética fue similar entre pacientes hombres y mujeres y entre jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con bajo clearance de creatinina hubo tendencia al incremento de clearance de glimepirida y al decrecimiento de su concentración sérica promedio, con mayor probabilidad resultante de una eliminación más rápida (debida a una unión más baja a proteínas). La eliminación renal de los dos metabolitos fue deficiente. A pesar de todo, no debe asumirse ningún riesgo adicional de acumulación en tales pacientes. La farmacocinética en 5 pacientes no diabéticos después de cirugía de conducto biliar fue similar a la observada en personas sanas. En animales, glimepirida se excreta en leche materna.

Posología y forma de administración:

La base del tratamiento satisfactorio de la diabetes está en una buena dieta, en la actividad física regular y en los controles regulares de sangre y orina. Los efectos negativos que se derivan de no mantener la dieta no se pueden compensar con comprimidos o insulina.

La dosificación se basa en los resultados del examen metabólico.

La dosis inicial es de 1 mg de glimepirida al día. En caso de una buena regulación esta misma dosis puede emplearse como tratamiento de mantenimiento.

En caso de regulación no satisfactoria, la dosis tiene que ser incrementada de forma gradual, teniendo en cuenta la situación metabólica, con intervalos de 1-2 semanas para cada aumento hasta 2, 3 ó 4 mg de glimepirida por día.

Dosis mayores de 4 mg de glimepirida diarios sólo dan mejores resultados en casos extraordinarios.

La dosis máxima recomendada es de 6 mg de glimepirida al día.

Normalmente una dosis diaria de glimepirida es suficiente. Se recomienda que esta dosis se tome inmediatamente antes o durante un desayuno abundante, o, en el caso que no se tome esté, inmediatamente antes o durante la primera comida.

El olvido de una dosis no debe ser nunca corregido con la toma subsiguiente de una dosis mayor.

El que un paciente muestre una reacción hipoglucémica a la administración de una dosis única de 1 mg de glimepirida demuestra que dicho paciente puede ser regulado únicamente con dieta.

En el curso del tratamiento los requerimientos de glimepirida pueden descender dado que la mejora en el control de la diabetes se asocia con una mayor sensibilidad a la insulina. Para evitar la hipoglucemia debe considerarse la reducción de la dosis diaria, la interrupción de la terapia, o la corrección de la dosis en caso que se den 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: Para el cambio a glimepirida, debe tenerse en cuenta la potencia y la vida media de la medicación anterior. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de vida media prolongada (por 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 glimepirida al día.

La dosificación de glimepirida se puede aumentar de forma gradual, en función de la reacción metabólica.

Cambio de insulina a glimepirida:

En casos excepcionales, de pacientes diabéticos de tipo II regulados con insulina puede estar indicado el cambio a glimepirida, que generalmente debe realizarse en un hospital.

Vía de administración: oral, los comprimidos deben ser ingeridos sin masticar, acompañados con un poco de líquido.

Contraindicaciones:

- Diabetes dependiente de insulina, coma diabética, cetoacidosis, alteraciones graves de la función renal o hepática, hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas o sulfonamidas u otros componentes del comprimido.
- Embarazo y lactancia
- En caso de desórdenes graves de las funciones renal o hepática se requiere el cambio a insulina.

Advertencias y Precauciones especiales del empleo:

Glimepirida debe ser tomado inmediatamente antes o durante una comida. En caso de comidas a intervalos irregulares el tratamiento con glimepirida puede originar hipoglucemia con los correspondientes signos asociados a ésta, pueden presentarse también signos de controrregulación adrenérgica (sudoración, ansiedad, taquicardias, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias). El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico severo puede parecerse al de un ataque cardíaco. Los síntomas casi siempre se pueden corregir con la ingesta inmediata de carbohidratos. Los edulcorantes artificiales no tienen efecto.

A pesar de las conrmedidas iniciales la hipoglucemia puede ser recurrente.

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

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- Carencia del deseo o (más común en pacientes ancianos) de la capacidad de cooperar.
- Desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares.
- Periodos de ayuna.
- Alteraciones de la dieta.
- Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos.
- Consumo de alcohol, especialmente en el caso de irregularidad en las comidas.
- Función renal alterada.
- Disfunción hepática grave.
- Sobredosis de glimepirida.
- Ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de carbohidratos o a la contrarregulación de la hipoglucemia (como por ejemplo ciertos desórdenes de la función tiroidea, así como insuficiencias adrenocorticales o de la pituitaria anterior).
- Administración simultánea de otras medicaciones (ver interacción

con otros medicamentos y otras formas de interacción).

• El tratamiento con glibenclamide requiere determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina. Se recomienda la determinación de la proporción de hemoglobina A1 y posiblemente la de fructosamina.

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

En situaciones de estrés (por ej., accidentes, operaciones, infecciones con fiebre) puede estar indicado el cambio temporal a insulina. No se tiene experiencia sobre el uso de glibenclamide en pacientes con trastornos hepáticos graves o en pacientes en diálisis. En tales pacientes está indicado el cambio a insulina.

Excipientes de declaración obligatoria:

Esta especialidad contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente, suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparecieran diarreas se debe consultar al médico.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Pueden producirse incrementos y descensos no deseados en la actividad hipoglucemiante de la glibenclamide.

• Pueden ocurrir reacciones hipoglucémicas, como manifestación del incremento de la acción hipoglucemiante, tras la administración de glibenclamide con los siguientes compuestos: fenilbutazona, azapropazon, y oxifenbutazona; productos antidiabéticos orales e insulina; metformina; salicilatos y ácido p-amino-salicílico; esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas; cloranfenicol; anticoagulantes cumarínicos; fenfluramina; fibratos; inhibidores del ECA; fluoxetina; allopurinol; simpaticolíticos; ciclo, tro e ifosfamidás; sulfpirazona; determinadas sulfonamidas de acción prolongada; tetraciclínas; inhibidores de la MAO; antibióticos quinolónicos; probenecida; miconazol; pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas); tritoqualina.

• Se puede producir una reducción del efecto hipoglucemiante de la glibenclamide y una consiguiente elevación de la glucemia, tras la administración simultánea de glibenclamide con medicamentos que contengan los siguientes principios activos: estrógenos y progestágenos. Saluréticos, diuréticos tiazídicos. Tiromiméticos, glucocorticoides. Derivados de la fenotiazida, clorpromazina. Adrenalina y simpático miméticos. Ácido nicotínico (dosis altas) y sus derivados. Laxantes (uso prolongado). Fenitoína, diazóxido. Glucagón, barbituratos y rifampicina. Acetazolamida.

• Los antagonistas H2, betabloqueantes, clonidina, y reserpina pueden potenciar o disminuir el efecto reductor de la glucemia.

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

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

• La glibenclamide puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de la cumarina.

Embarazo:

Glibenclamide está contraindicado durante el embarazo. Se requiere del uso de insulina en tales circunstancias. Los pacientes que estén considerando un embarazo deben informar a su médico.

Lactancia:

La glibenclamide pasa a la leche materna por lo que no se debe administrar durante la lactancia.

Toxicidad crónica:

En estudios de toxicidad crónica y subcrónica realizados en ratas, ratones y perros se notó declinación de la glucosa sérica así como también degranulación de las células beta del páncreas. En principio mostraron ser reversibles y son considerados signos del efecto farmacodinámico. En un estudio de toxicidad crónica realizado en perros, dos de los animales que recibieron la dosis más alta (320 mg/kg de peso corporal) desarrollaron cataratas. Estudios in vitro en cristalino de bovino e investigaciones en ratas no demostraron ningún potencial cataratogénico o co-cataratogénico.

Carcinogénesis:

Estudios de por vida en ratas no revelaron ningún potencial carcinogénico. En ratones hubo incremento de la incidencia de hiperplasia de las células de los islotes y adenomas: estos son considerados resultado de la estimulación crónica de las células beta. Glibenclamide no mostró ningún efecto mutagénico o genotóxico.

Teratogénicas y Trastornos de la fertilidad:

La administración en ratas no reveló ningún efecto sobre la fertilidad, el embarazo o el parto. Lo fetos nacidos por cesárea tuvieron crecimiento apenas un poco más lento. En la progenie nacida espontáneamente, cuyas madres habían sido tratadas con altas dosis, fueron observadas anomalías en el húmero, fémur, hombros y articulación iliocofemoral. La administración oral en la fase tardía del embarazo y/o durante la lactancia aumentó el número de muertes fetales y de las mismas deformaciones de los miembros. Glibenclamide no tuvo efectos reconocibles sobre la crianza, el desarrollo físico, el comportamiento funcional y de aprendizaje, la memoria o la fertilidad de la progenie. Glibenclamide es excretada por la leche materna. Cuando se administraron dosis altas a ratas madres, las ratas jóvenes lactantes sufrieron hipoglucemia. Hubo malformaciones en ratas y conejos (por ej. malformaciones oculares, fisuras y anomalías óseas). Únicamente en conejos se incrementó el número de abortos y muertes intrauterinas. Todos los hallazgos de toxicidad reproductiva se deben probablemente a los efectos farmacodinámicos de dosis excesivas y no son sustancias-específicos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias:

La capacidad de alerta y el tiempo de reacción se pueden ver alterados debido a hipoglucemia o hiperglucemia, en especial al inicio o modificación del tratamiento con glibenclamide o bien si la administración no se produce con regularidad, lo cual puede afectar la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinarias.

Reacciones adversas:

• Hipoglucemia: raramente se han observado reacciones hipoglucémicas tras la administración de glibenclamide. Estas reacciones se producen en su mayor parte de forma inmediata, pudiendo ser graves y no siempre fáciles de corregir. La aparición de dichas reacciones depende, al igual que con cualquier terapia hipoglucemiante, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosificación (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

• Ojos: pueden ocurrir alteraciones visuales transitorias, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

• Gastrointestinales: muy raramente se producen notificaciones sobre alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarreas, sensación de pesadez de estómago o dolor abdominal, que en muy pocos casos llevan a la interrupción del tratamiento. En casos aislados se han referido incrementos en los niveles de enzimas hepáticas o empeoramiento de la función hepática con colestasis, icterus o hepatitis durante el tratamiento con sulfonilureas, síntomas que por lo general desaparecen con la interrupción de la terapia, aunque la hepatitis grave puede progresar a insuficiencia hepática.

• Alergia: pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad cutánea

como prurito, rash o urticaria. En casos aislados las reacciones leves pueden agravarse y originar disneas, caídas de la presión sanguínea y, en ocasiones, shock. En casos aislados puede darse hipersensibilidad a la luz o vasculitis alérgica. Es posible la aparición de alergias cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas y sus derivados.

• Sangre: las alteraciones hematológicas son raras durante el tratamiento con glibenclamide. Se pueden producir las siguientes alteraciones con carácter moderado a grave trombocitopenia, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, anemia hemolítica y pancitopenia, en general efectos reversibles tras la interrupción de la terapia.

• Varios: se puede producir una disminución en los niveles séricos de sodio.

En estudios clínicos, se observó una mayor frecuencia de infecciones de las vías respiratorias altas en pacientes tratados con glibenclamide, no siendo consideradas por el investigador asociado al tratamiento.

Sobredosis:

Una sobredosis de glibenclamide puede originar una hipoglucemia, que puede durar de 12 a 72 horas y ser recurrente, tras una recuperación inicial. Los síntomas pueden no aparecer hasta transcurrir 24 horas de la ingestión. Se recomienda la observación en un hospital. Pueden aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. La hipoglucemia puede estar acompañada de síntomas neurológicos tales como cansancio, temblores, alteraciones visuales, problemas de coordinación, adormecimiento, coma y convulsiones.

El tratamiento consiste en primer lugar, en prevenir la absorción de la glibenclamide induciendo vómitos y administrando agua o limonada con carbono activado (absorbente) y sulfato sódico (laxante).

Si se ha ingerido una gran cantidad de fármaco hay que proceder al lavado gástrico, seguido de carbono activado y el sulfato sódico. En caso de sobredosis severa esta indicada la hospitalización en 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, para posteriormente seguir el tratamiento sintomático.

Cuando se tratan las hipoglucemias debidas a la ingestión accidental de glibenclamide en bebés y niños, la dosis de glucosa debe ser cuidadosamente ajustada para impedir la posibilidad de producir una peligrosa hiperglucemia y deben de controlarse los niveles de glucosa en sangre.

En caso de sobredosis accidental, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

Unidad Toxicológica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez

Tel.: (011) 4962 6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas

Tel.: (011) 4654 6648

Centro Toxicológico de la Facultad de Medicina (UBA)

Tel.: (011) 4961 8447

Conservación:

Glibenclamide debe ser conservado a temperatura ambiente, inferior a 25° C, en su estuche original.

Presentación:

Comprimidos 4 mg: envases conteniendo 30 comprimidos.

Comprimidos 2 mg: envases conteniendo 30 comprimidos

MANTENER ÉSTE Y TODOS LO MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

1005416

Emisión: 03/17

Revisión: 02/03

Elaborado en SAVANT PHARM S.A.
Complejo Industrial RN N° 19, Km 204
Córdoba, CP: X2432XAB
Director Técnico: Cristián Dal Poggetto,
Farmacéutico
E.M.A.M.S. Certificado N° 50646
Elaborado en Argentina

☎ 0810-444-32267

🌐 www.savant.com.ar

SAVANT