

VENTA BAJO RECETA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / VÍA ORAL

Glimerit® Glimepirida + Metformina clorhidrato

Composición:

- Cada comprimido recubierto de Glimerit® M2/1000 contiene: Glimepirida 2 mg, Metformina HCl 1000 mg; Excipientes c.s.
- Cada comprimido recubierto de Glimerit® M4/850 contiene: Glimepirida 4 mg, Metformina HCl 850 mg; Excipientes c.s.
- Cada comprimido recubierto de Glimerit® M4/1000 contiene: Glimepirida 4 mg, Metformina HCl 1000 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción: La asociación Glimepirida + Metformina combina dos fármacos antidiabéticos orales que actúan mediante mecanismos diferentes. Se utiliza para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 2 no adhiriéndose a los controles dietéticos y/o ejercicio físico. **Glimepirida:** Glimepirida es una sustancia con actividad hipoglucémica por vía oral que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede utilizarse en la diabetes mellitus no insulino dependiente. Glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta pancreáticas. Este efecto se basa, al igual que en otras sulfonilureas, en el incremento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, glimepirida parece poseer también pronunciados efectos extrapancreáticos, postulados también para otras sulfonilureas.

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

Glimepirida se une, con una alta tasa de interacción, a una proteína de la membrana de la célula beta (la proteína 65 kDa), que está asociada a los canales sensibles a ATP, pero que se distinta del lugar de unión habitual de la sustancia.

Glimepirida se asocia con su proteína de enlace y se disocia de ella mucho más rápidamente y, por ende, más frecuentemente que la glibenclámid. Se asume que esta característica, la alta tasa de cambio de glimepirida con la proteína de enlace, es responsable de su pronunciado efecto de sensibilización a la glucosa y de la protección de la acción de la desensibilización y del agotamiento prematuro.

Actividad extrapancreática: Los efectos extrapancreáticos consisten en la mejora de la sensibilidad del tejido periférico a la insulina y el descenso de la captación hepática de insulina. La captación a nivel periférico de la insulina se realiza en la membrana celular y depende de la membrana de glucosa (GLUT). En personas sanas y en personas con diabetes tipo 2, el transporte de glucosa en estos tejidos requiere el paso limitante de su utilización. Glimepirida incrementa muy rápidamente el número de moléculas transportadoras de glucosa activas en la membrana plásmica de los tejidos periféricos y reduce el número de moléculas transportadoras de glucosa inactivas. Glimepirida incrementa la actividad de la fosfolipasa C específica para glucosil-fosfatidilinositol, la cual puede estar relacionada con la lipogénesis y la gluconeogénesis inducida por fármacos en adipocitos adultos y en células musculares. En pacientes diabéticos la producción de insulina en el hígado incrementando la concentración intracelular de fructosa-2,6-bisfosfato, que su vez incrementa la gluconeogénesis.

Generalidades: En personas sanas, la mínima dosis oral eficaz es aproximadamente 0,6 mg. El efecto de la glimepirida es dosis-dependiente y reproducible. La reducción en la secreción de insulina como respuesta a la glucosa y ejercicio físico intermite durante el ayuno y durante el ejercicio físico independientemente de que glimepirida se administre 30 minutos o inmediatamente antes de una comida, no hay diferencias significativas en el efecto producido. En pacientes diabéticos puede conseguirse un buen control durante 24 horas con una dosis única aunque el control metabólico y el control de peso requieren un tratamiento adicional significativo en la glucemia en personas sanas, sólo representa una pequeña parte del efecto total del sistema.

Además, en comparación con otras sulfonilureas, glimepirida tiene menos efecto sobre el sistema cardiovascular. Revisión de agregación plaquetaria en pacientes diabéticos (in vivo) y condujo a una notable reducción en la formación de las placas aterocleróticas (datos en animales).

Metformina: La metformina es una biguanida con efectos antihiperglicemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia.

Contraindicaciones: -Enfermedades hepáticas graves. -Enfermedades renales graves.

-Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la gluconeólisis. -En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización en el metabolismo.

-Retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucosa sintetasa. La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los miembros de la familia de glucosa (GLUT). En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dos estudios prospectivos en estudios controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Interacciones: -Glimepirida + metformina: En pacientes diabéticos tratados simultáneamente con la dosis máxima de metformina o de glimepirida, la terapia combinada con ambos agentes orales puede ser iniciada. La mejora en el control metabólico con el tratamiento combinado con metformina con el tratamiento de cada medicamento en monoterapia ha sido evidenciado en ensayos clínicos.

Eficacia Clínica / Estudios Clínicos: Un estudio clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico fue realizado para comparar la eficacia y seguridad de la combinación fija de glimepirida/metformina versus la combinación libre de glimepirida y metformina en pacientes con diabetes tipo 2. Un total de 209 sujetos con T2DM fueron asignados al azar a un régimen de titulación predefinido de combinación fija (n=105) y libre (n=104) de glimepirida y metformina, tomado dos veces al día antes de una comida durante 16 semanas. Los comprimidos de combinación fija fueron suministrados como glimepirida 1 mg y glimepirida 2 mg y metformina 250 mg y metformina 500 mg. Las combinaciones libres fueron suministradas como glimepirida 1 mg y glimepirida 2 mg y metformina 250 mg y metformina 500 mg.

El parámetro de eficacia primaria fue el cambio en HbA1c (%) desde el inicio hasta el punto final de cada sujeto. El porcentaje fue del 7,6% en el grupo de combinación libre y del 7,8% en el grupo de combinación fija. HbA1c disminuyó en una media de 1,13% (reducción de media ajustada de 1,09%) en el grupo de combinación fija y media de 1,04% (reducción de media ajustada de 1,06%) en el grupo de combinación libre durante el estudio. El cambio en el cambio de media ajustada de la presión arterial fue de 1,1 mmHg y 1,0 mmHg, respectivamente. El peso corporal correspondiente fue (-0,21%, 0,19%), el cual fue incluido en el intervalo de equivalencia predefinido (-0,51%, +0,5%). Se demostró que las combinaciones fija y libre fueron equivalentes en eficacia. El porcentaje fue del 94,9% para el grupo de combinación fija y del 91,4% para el grupo de combinación libre (p=0,115). No se observó diferencia en las combinaciones con episodios hipoglucémicos entre el grupo de combinación fija versus el grupo de combinación libre (45,5% vs. 41,4%, respectivamente p=0,6838).

Farmacocinética: **Glimepirida:** -Distribución: Glimepirida tiene un volumen de distribución muy amplio (aproximadamente 8,8 litros), semejante al espacio de distribución de la albúmina, una alta capacidad de unión a proteínas (>99%) y una baja tasa de acaramiento (aprox 48 ml/min). En animales se excreta en la leche. Glimepirida pasa a la leche materna y se excreta en la leche materna. **Metformina:** -Farmacocinética: -Absorción: La absorción de la metformina es rápida y completa en pacientes jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). -Biotransformación y eliminación: La semivida media sérica, que es relevante para las concentraciones séricas en condiciones de dosis múltiples, es de 5-8 horas aproximadamente. Después de dosis más altas, se han encontrado niveles séricos más altos y prolongados. La eliminación de la metformina depende del grado de radiactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se detectaron dos metabolitos en la orina y se hacen, procedentes muy probablemente del metabolismo hepático (principales: un metabolito CYP2C9 y un metabolito de hidrólisis). La eliminación oral de glimepirida, las semividas finales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 8 horas respectivamente.

La comparación de dosis únicas y múltiples una vez al día, reveló diferencias no significativas en la farmacocinética y la variabilidad intrasujeto. Su mayor efecto farmacológico relevante es el aumento de la glucemia.

La farmacocinética fue similar en pacientes jóvenes y ancianos (mayores de 65 años). En pacientes con un reducido aclaramiento de creatinina, se detectó una tendencia al incremento del aclaramiento de glimepirida y una tendencia al descenso de sus concentraciones medias séricas, probablemente como resultado de una menor capacidad de unión a proteínas. La eliminación renal de metformina en algunos metabolitos estaba también afectada. En general, no se asume un riesgo adicional de acumulación en dichos pacientes. La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos tras cirugía del conducto biliar fue similar a la de personas sanas.

Poblaciones especiales: -Población pediátrica: Un estudio con administración de comida en el que se investigó la farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de una dosis única de 1 mg de glimepirida en 30 pacientes pediátricos (4 niños de 10-12 años y 26 niños de 12-17 años) con diabetes tipo 2 mostró una media de AUC (0-final, $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$) y C_{max} (n=12) similares a las de los adultos.

Metformina: -Absorción: Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el Tmax se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 o 850 mg de metformina es aproximadamente del 50-60%. La absorción de metformina en las heces se recupera en las heces fue del 29-30%.

Tras la administración oral, la absorción de la metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal.

Con las dosis y las posologías usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan en el periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 $\mu\text{g/mL}$. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) no exceden los 4 $\mu\text{g/mL}$, incluso con dosis más altas.

La alimentación reduce la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis única de 850 mg, se observa una disminución del pico de concentración plasmática del 40%, una disminución del 25% de la AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conocían los datos de farmacocinética de metformina en niños.

-Distribución: La liposolubilidad a las proteínas plasmáticas es despreciable. La metformina se difunde por los eritrocitos. El peso sanguíneo es menor que el peso plasmático y aparece aproximadamente al mismo tiempo.

Los glóbulos rojos presentan probablemente un compartimento secundario de distribución. El V_d, medio osciló entre 65-271 litros.

-Eliminación: La metformina se excreta inalterada en la orina. En el hombre se ha identificado ningún metabolito.

Metformina: El aclaramiento renal de la metformina es < 400 mL/min, lo que indica que la metformina se elimina por filtración glomerular y por secreción tubular. Tras la administración oral, la vida media aparente de eliminación total es de aproximadamente 6,5 horas. En caso de que la función renal esté alterada, el aclaramiento renal disminuye proporcionalmente al grado de insuficiencia renal, con lo que se prolonga la vida media de eliminación, conduciendo a un aumento de los niveles de metformina en plasma.

-Pediatría: Estudio a dosis únicas: Tras una dosis única de metformina 500 mg, la población pediátrica ha mostrado un perfil farmacocinético al observado en adultos sanos.

-Estudio a dosis múltiples: Se realizó un estudio. Tras dosis repetidas de 500 mg BID durante 7 días en pacientes pediátricos, la concentración plasmática máxima (C_{max}) y la exposición sistémica (AUC) no se redujo aproximadamente un 33% y un 44% respectivamente en comparación con los pacientes diabéticos adultos que recibieron dosis repetidas de 500 mg BID durante 7 días. Dato que a dosis se administra individualmente según un control glucémico, este hecho posee una relevancia clínica limitada.

Glimepirida/metformina: -Población pediátrica: Se realizó un estudio clínico controlado (basis de hasta 8 mg diarios de glimepirida y metformina hasta 2.000 mg diarios) de 24 semanas, en 205 (de 6 a 17 años) con diabetes tipo 1. Tanto con glimepirida como con metformina se observó una disminución del valor basal en HbA1c (glimepirida -0,9% (se ±0,41); metformina -1,39 (se ±0,40)). Sin embargo, glimepirida no consiguió el criterio de no inferioridad frente a metformina en el cambio porcentual en el valor basal de HbA1c. La diferencia entre los tratamientos fue de 0,4% a la meta-análisis. El estudio se realizó con un intervalo de confianza del 95% para la diferencia no fue inferior al 0,3% del margen de no inferioridad.

No hay datos disponibles de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

Indicaciones: **Glimepirida/metformina:** Como terapia adjunta a la dieta y al ejercicio en pacientes con Diabetes Tipo 2. En caso de que la monoterapia con glimepirido o metformina no resulte en un adecuado control glucémico. En reemplazo de la terapia con la combinación no fija de metformina y glimepirida.

Posología: Dosis recomendada - Vía oral: Un comprimido recubierto una a dos veces al día. En principio, la dosis máxima se regida por el grado de glucosa deseado. La dosis debe ser la más baja que sea suficiente para controlar el metabolismo deseado.

Durante el tratamiento los niveles de glucosa en sangre y orina deben ser medidos regularmente. Además, se recomienda la realización de determinaciones de las proporciones de hemoglobina glucosilada. Errores, como por ejemplo, el uso de una dieta con una gran cantidad de proteínas animales, el uso de alcohol, medicamentos para manejar esos errores (en particular el olvido de una dosis o saltarse una comida) o situaciones donde una dosis no se puede tomar a la hora prescrite se debe discutir y acordar de antemano entre el médico y el paciente. La dosis máxima recomendada en la diabetes tipo 2 es de 4 mg de glimepirida y 2000 mg de metformina al día, los requerimientos de glimepirida pueden bajar a medida que continúa el tratamiento. Para evitar la hipoglucemia, una dosis más alta recomendada por día debe ser 8 mg de glimepirida y 2000 mg de metformina. Las dosis diarias de glimepirida de más de 6 mg son más efectivas solamente en una minoría de pacientes.

En el caso de vivir la hipoglucemia, la dosis de inicio de glimepirida/metformina no debe exceder las dosis diarias de glimepirida y metformina que se está tomando.

Cuando se cambia de una terapia de combinación de glimepirida más metformina como tabletas por separado, la combinación debe ser administrado en base a la dosificación que se está tomando actualmente.

La dosis máxima recomendada para el control de peso se basa en el control glucémico, en incrementos de 1 comprimido sólido, correspondiente a la concentración disponible.

-Duración del tratamiento: El tratamiento es normalmente una terapia a largo plazo.

Condiciones especiales:

-Niños: Los datos son insuficientes para recomendar el uso de este producto en la población pediátrica.

-Pacientes con insuficiencia renal: Reducir 50% la dosis diaria normal de la asociación glimepirida/metformina y en la misma proporción se hará el aumento o disminución cada 15 días, previa determinación de glucemia y creatinina sérica.

-Pacientes con insuficiencia hepática: Glimepirida es extensamente metabolizada en el hígado, y por lo tanto, en pacientes con insuficiencia leve, se debe iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis normal. Los ajustes de la dosis tendrán que ser en función de los valores de glucemia.

Modo de Uso: Este producto debe ser administrado por vía oral preferentemente con las comidas.

Contraindicaciones: -Para Glimepirida: Hiperinsulinemia o hipoglucemia, a otras sulfonilureas, a otras sulfonilureas, o a cualquier excipiente de la forma. Embarazo. Lactancia. Trastornos gastrointestinales incluidos eritema y vómitos; insuficiencia predefinida, cetonemia diabética o pre-coma diabético. Ateroesclerosis. Ateroesclerosis graves de la arteria renal hepática.

-Para Metformina: Hiperinsulinemia o hipoglucemia, biguanidas, o cualquiera de los excipientes de la fórmula. Diabetes insulino dependiente, cetonemia diabética, tipo de acidosis metabólica aguda (como la acidosis láctica, acidosis orgánica o acidosis respiratoria), insuficiencia cardíaca congestiva.

Condiciones agudas con el potencial de alterar la función renal tales como: deshidratación, infección severa, shock. Administración intravascular de agentes de contraste yodados. Condiciones agudas o crónicas que pueden causar trastornos gastrointestinales graves como diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dolor epigástrico, infarto de miocardio reciente, shock. Insuficiencia hepática. Intoxicación aguda con alcohol, alcoholismo. Lactancia. Trastornos gastrointestinales incluidos diarrea y vómito.

Reacciones Adversas: La siguiente clasificación de CIOMS es adecuada, cuando aplica: Mayor < 0,01% > 10%; Común > 1% < 10%; Poco Común > 0,1% < 1%; Rara > 0,01% < 0,1%; Muy rara < 0,01%; Desconocido (no puede ser estimado por los datos disponibles).

Para Glimepirida: -Pacientes con insuficiencia renal: El uso de una combinación de ambos componentes, ya sea como una combinación libre o como un combinación fija, está asociado con las mismas características de seguridad como el uso de cada componente por separado.

Contraindicaciones: -Trastornos metabólicos y nutrición: Como resultado de la acción reducida de glucosa en sangre de glimepirida, la hipoglucemia puede ocurrir, la cual puede ser prolongada. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen dolor de cabeza, hambre voraz, náuseas, vómito, letargo, somnolencia, sudor anormal, inestabilidad, confusión, trastornos del habla, alucinaciones visuales, temblores, parestias, alteraciones sensoriales, mareo, inestabilidad, pérdida del auto-control, delirios, convulsiones convulsiones, somnolencia y pérdida de la conciencia, incluyendo coma, respiración superficial y irregular. Además, los signos de contrarregulación endocrina pueden presentarse tales como sudoración, piel pegajosa, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho, y arritmias cardíacas. El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico severo puede asemejarse al de un accidente cerebrovascular. Los síntomas casi siempre cesan cuando la hipoglucemia es corregida.

Trastornos metabólicos: Después de la conclusión del tratamiento, se puede presentar un severo vómito temporal debido a un cambio en los niveles de glucosa en sangre. La causa es una alteración temporal en la tolerancia y por ende en el índice refractivo de los lentes, que es dependiente del nivel de glucosa en sangre.

Trastornos metabólicos: Después de la conclusión del tratamiento, se puede presentar un severo vómito temporal debido a un cambio en los niveles de glucosa en sangre. La causa es una alteración temporal en la tolerancia y por ende en el índice refractivo de los lentes, que es dependiente del nivel de glucosa en sangre.

Trastornos metabólicos: Después de la conclusión del tratamiento, se puede presentar un severo vómito temporal debido a un cambio en los niveles de glucosa en sangre. La causa es una alteración temporal en la tolerancia y por ende en el índice refractivo de los lentes, que es dependiente del nivel de glucosa en sangre.

-Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: Pueden ocurrir cambios en el color sanguíneo; rara vez, trombocitopenia y, en casos aislados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia. En algunos casos de trombocitopenia severa con recuento plaquetario menor a 10.000 /l y púrpura trombocitopénica han sido reportados en la experiencia poscomercialización (frecuencia desconocida).

-Trastornos graves del sistema circulatorio: Hipotensión (frecuencia desconocida).

-Enteima leve ha sido reportado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de esos efectos es considerada como muy rara (<0.01%).

-Una reducción de la absorción de vitamina B12, con disminución de los niveles séricos ha sido observada en pacientes tratados a largo plazo con metformina y gaseosa, no tiene una significancia clínica (<0.01%).

Sin embargo, en la experiencia post marketing, se han reportado casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12 (frecuencia no conocida).

-Anemia hemolítica (0.03-0.04% de los pacientes), es muy rara.

-Anemia hemolítica (Frecuencia desconocida).

-Reducción del nivel de triptófano en pacientes con hipotirodismo. (Frecuencia desconocida).

-Hipoglasemia en el control de diabetes. (Frecuencia desconocida).

-Neutrofilia (Frecuencia desconocida).

-Fototoxicidad. (Frecuencia desconocida).

-Trastornos hepatolíticos: reportes de anomalías en las pruebas de función hepática y hepatitis que se resuelven al suspender el medicamento.

-Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y bienestar social, a través del formulario de Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos. Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento. Para más informaciones: farmacovigilancia.dvns@mps.gov.py

Precauciones y Advertencias: "Para Glimepiride: En situaciones excepcionalmente estresantes (por ej. trauma, cirugía, infecciones febriles), podría deteriorarse la regulación de la glucosa sanguínea y podría ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener buen control metabólico. En las semanas iniciales de tratamiento, el efecto hipoglucémico puede ser más intenso y requerirán medidas correctivas especiales.

Los factores que favorecen un riesgo de hipoglucemia incluyen:

- Renuencia o (mucho comúnmente en pacientes mayores) incapacidad de cooperación.
- Alimentación deficiente, horarios irregulares de comidas o omisión de comidas.
- Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos.
- Alteraciones de la dieta.
- Consumo de alcohol, especialmente cuando se combina con omisión de comidas.
- Alteración de la función renal.
- Deterioro severo de la función hepática.
- Sobredosificación con glimepiride.
- Otras interacciones con compuestos del sistema endocrino que afecten el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (p.ej., desórdenes de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal).

Siempre es factor de riesgo de hipoglucemia, se puede requerir un ajuste de dosis de glimepiride o del tratamiento completo. Esto también se aplica cada vez que se presente alguna enfermedad o que cambie el estilo de vida del paciente durante el tratamiento.

El riesgo de hipoglucemia disminuye con la contrarregulación adrenérgica del cuerpo podrían ser más leve o estar ausentes donde la hipoglucemia se desarrolla gradualmente en ancianos, cuando existe una neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con beta bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina u otros drogas simpaticolíticos. Casi siempre la hipoglucemia puede ser rápidamente controlada con la ingesta de carbohidratos simples.

A pesar de las medidas inicialmente evitadas, se sabe por otros sulfonilureas que la hipoglucemia puede recurrir. Por lo tanto, los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control. La hipoglucemia severa requiere tratamiento inmediato y posterior seguimiento con un médico, también -en ciertas circunstancias- con hospitalización del paciente.

El tratamiento con sulfonilureas de pacientes con déficit de glucosa 6-fostafata puede desencadenar una anemia hemolítica aguda que es una enfermedad a la clase de reacciones sulfonilureas, se debe tener precaución en pacientes con déficit de glucosa 6-fostafata y una alternativa distinta a las sulfonilureas debiera ser considerada.

"Para Metformina: -Adicción láctica: La adicción láctica es una complicación metabólica rara, pero grave (alta mortalidad en ausencia de tratamiento oportuno), que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. La adicción láctica se caracteriza por una diénesis acidótica, dolor abdominal e hipotermia seguidos de coma. La acumulación de metformina ocurre cuando emerge agudamente la función renal y aumenta el riesgo de adicción láctica. En caso de deshidratación (diarrea o vómitos severos, fiebre o disminución de la ingesta de líquidos) debe suspenderse temporalmente la metformina y se recomienda el contacto con un profesional de la salud. Los medicamentos que pueden afectar gravemente la función renal (como antihipertensivos, diuréticos y AINE), deben iniciarse con precaución en los pacientes tratados con metformina.

El diagnóstico de riesgo de adicción láctica se basa en el consumo excesivo de alcohol, la insuficiencia hepática, diabetes controlada inadecuadamente, otosís, ayuno prolongado y cualquier condición asociada con hipoxia, así como el uso concomitante de medicamentos que pueden causar acidosis láctica.

-Dismetabolismo: Los pacientes y/o cuidadores deben ser informados del riesgo de acidosis láctica. Los hallazgos de laboratorio que indican la acumulación en el suero de metformina son: niveles plasmáticos de lactato aumentado (>5 mmol/L), una elevación en la relación lactato/piruvato y del intervalo aniónico.

-Función renal: La TFG debe evaluarse antes del inicio del tratamiento y regularmente después. Se debe realizar el control de la función renal al menos una vez al año en todos los pacientes. En los pacientes con función renal en etapas de desarrollar alteraciones renales como los ancianos, la función renal debe evaluarse con mayor frecuencia. La metformina está contraindicada en pacientes con TFG <30 ml / min y en quienes las alteraciones en presencia de infecciones agudas y/o función renal leve. La disminución de la función renal en sujetos ancianos es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial precaución en situaciones en las que la función renal se vea afectada, por ejemplo, al iniciar un tratamiento antihipertensivo o un tratamiento con diuréticos y/o medicamentos que afectan la función renal.

-Administración del agente de contraste yodado: La administración intravasculosa de agentes de contraste yodados conduce a un contraste que induce nefrotóxica, dando lugar a acumulaciones de metformina y un mayor riesgo de acidosis láctica. La metformina debe interrumpirse antes o en el momento de los procedimientos de imagen y no administrarse hasta 48 horas después, siempre que cuando haya una evaluación de la función renal y se haya demostrado que es estable.

-Cirugía: La metformina debe interrumpirse en el momento de la cirugía bajo anestesia general, espinal o epidural. La cirugía debe reiniciarse cuando el paciente ha estado libre de la cirugía y la reabsorción de la nutrición oral y siempre que la función renal haya sido reevaluada y se haya encontrado estable.

-Función cardíaca: Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen riesgo de sufrir hipoxia e insuficiencia renal. En pacientes con una insuficiencia cardíaca crónica estable, la metformina se puede utilizar con una monitorización de la función cardíaca y renal.

-Administración concomitante de algunos medicamentos: (Ver sección interacciones).

-Tratamiento con glimepiride cuando no corresponde a ninguna indicación.

-Administración con hipotirodismo: Los pacientes con hipotirodismo deben recibir un tratamiento con la hormona Tiroxina sintética (TSH). Una disminución de los niveles séricos de vitamina B12 han sido asociados con la administración prolongada de metformina, lo cual puede ocasionar Neuropatía periférica. Se recomienda monitorear los niveles de vitamina B12.

Todos los pacientes deben continuar su dieta, con una distribución regular de ingesta de carbohidratos durante el día. Si los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta de restricción calórica. Se deben realizar en sus días las pruebas de laboratorio normales para vigilar la respuesta a la insulina.

Por el sí, la metformina nunca causa hipoglucemia. Sin embargo, se recomienda precaución cuando se usa en combinación con insulina o sulfonilureas.

-Administración del embarazo y la lactancia:

-EMBARAZO

"Para Glimepiride: No ingerir glimepiride durante el embarazo, ya que ha riesgo de daño fetal a lo largo. La paciente debe cambiar el tratamiento a insulina durante la gestación. Ya los pacientes que están planeando quedar embarazadas deben informarlo a su médico. En estas circunstancias se recomienda la insulina.

"Para Metformina: No se tienen datos epidemiológicos relevantes de exposición a metformina durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales con respecto al embarazo, el desarrollo fetal normal, parto, parto normal y lactancia.

Cuando una paciente se embaraza y durante este período, la diabetes no debe tratarse con metformina y se utiliza insulina para mantener el control glucémico. Estas medidas preventivas disminuyen los riesgos de malformaciones fetales asociadas a niveles alterados de glucosa sanguínea.

-LACTANCIA

"Para Glimepiride: Las mujeres que amamantan no deben ingerir glimepiride (previniendo la posible excreción de la droga con la leche materna). La paciente deberá cambiar a insulina, o dejar de amamantar.

"Para Metformina: La metformina se excreta en la leche en cantidades mínimas. Dosis similares no se encuentran disponibles en humanos y se debe decidir si se suspende la lactancia o suspender la metformina, teniendo en cuenta la importancia del compuesto para la madre.

-Administración sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas:

"Para Glimepiride: El estado de alerta y reacciones se pueden alterar debido a la hipoglucemia o hiperglucemia, especialmente cuando se comienza o después de cambiar el tratamiento o cuando glimepiride no es tomado regularmente. Por ser un medicamento que puede afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

"Para Metformina: La monoterapia de metformina no causa hipoglucemia y por lo tanto no tiene efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, los pacientes deben ser alertados del riesgo de hipoglucemia cuando la metformina sea utilizada en combinación con otros agentes antihipertensivos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con insuficiencia renal y hepática, insuficiencia cardíaca, deshidratación, cuadros infecciosos severos, icterolismo, en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general, infecciones febriles, traumas, alteraciones de la función tiroidea, trastornos gastrointestinales.

Interacciones: "Para Glimepiride: Basado en la experiencia con glimepiride y lo que se conoce de otros sulfonilureas, las siguientes interacciones se deben considerar:

Glimepiride es metabolizado por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Esto se debe tener en cuenta cuando la paciente toma a largo plazo con metformina y gaseosa, no tiene una significancia clínica (<0.01%).

El CYP 2C3. La potenciación del efecto reductor de la glucosa en sangre y, por ende, en algunos casos la hipoglucemia, puede ocurrir cuando uno de los siguientes medicamentos es tomado: insulina y otros antihipertensivos (betabloqueadores, alfa-1, antagonistas del receptor de la angiotensina II, diuréticos, guanetidina y otros drogas simpaticolíticos); glucagón; laxantes (después del uso prolongado); ácido nicotínico (en altas dosis); estrógenos y progestérgenos; fenilpirina; fenitina; rifampicina; hormonas tiroideas.

Los antagonistas del receptor H2, beta-bloqueadores, clonidina y reserpina pueden conllevar a una potenciación o debilitamiento del efecto reductor de la glucosa en sangre. Bajo la influencia de los medicamentos simpaticolíticos tales como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica la hipoglucemia se pueden reducir o desaparecer.

La ingesta de alcohol a largo plazo o aguda crónica puede potenciar o debilitar la acción reductora de la glucosa en sangre de la glimepiride en una manera no predecible.

El efecto de los derivados de la curarina puede ser potenciado o debilitado.

Los antagonistas de la acción biliar como colesévalum, se usan a la glimepiride y reducen su absorción desde el tracto gastrointestinal. No se observó interacción cuando glimepiride fue tomada al menos 4 horas antes del colesévalum. Por lo tanto, la glimepiride debe ser administrada al menos 4 horas antes de colesévalum.

"Para Metformina: "uso concomitante no recomendado. -Alcohol: La intoxicación alcohólica está asociada con un mayor riesgo de acidosis láctica, especialmente en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

-Medios de contraste yodados: La administración de metformina se debe interrumpir antes o en el momento de la prueba ya que se debe realizar hasta pasados al menos 48 horas, siempre que se haya reevaluado la función renal y comprobado que es estable.

-Combinaciones que requieren precaución de empleo: Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p.ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2), los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos de asa. Cuando se inician o se utilizan estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estricta la función renal.

-Combinaciones que requieren precaución de empleo: Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p.ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2), los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos de asa. Cuando se inician o se utilizan estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estricta la función renal.

-Combinaciones que requieren precaución de empleo: Algunos medicamentos pueden afectar de forma adversa la función renal, lo que puede incrementar el riesgo de acidosis láctica, p.ej., los AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2), los inhibidores de la ECA, los antagonistas del receptor de la angiotensina II y los diuréticos, en especial, los diuréticos de asa. Cuando se inician o se utilizan estos productos en combinación con metformina, es necesario supervisar de manera estricta la función renal.

-Transportadores de cationes orgánicos (OCT): La metformina es sustrato de los transportadores OCT1 y OCT2. La co-administración de metformina con:

- Inhibidores de OCT1 (como verapamilo) puede reducir la eficacia de metformina.
- Inhibidores de OCT2 (como metformina) puede incrementar la absorción gastrointestinal y la eficacia de la metformina.

-Inhibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, ivasucinato) puede disminuir la eliminación de metformina y esto puede provocar un aumento de la concentración plasmática de metformina.

-Inhibidor de OCT1 y OCT2 (como crizotinib, olaparib) puede alterar la eficacia y la eliminación renal de metformina.

Por lo tanto, se recomienda precaución, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con metformina, ya que la concentración plasmática de metformina puede aumentar. Si es necesario, puede considerarse un ajuste de dosis de metformina, ya que los inhibidores/inductores de OCT pueden alterar la eficacia de metformina.

Sobredosis: -Signos y síntomas: "Para Glimepiride: La sobredosis aguda como también el tratamiento a largo plazo con una dosis muy alta de glimepiride, puede conllevar a una hipoglucemia severa que amenaza la vida.

-Manejo: Tan pronto como una sobredosis de glimepiride haya sido descubierta, un médico debe ser notificado sin demora. El paciente debe tomar azúcar de inmediato, si es posible en forma de glucosa, a menos que un médico haya asumido la responsabilidad de tratar la sobredosis. El monitoreo cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro que el paciente está fuera de peligro. No se debe olvidar que la hipoglucemia puede recurrir después de la recuperación inicial. El ingreso al hospital puede ser necesario algunas veces, incluso como medida preventiva.

En particular, sobredosis significativas y reacciones severas con signos tales como pérdida de conciencia a otros trastornos neurológicos son emergencias médicas y requieren tratamiento inmediato y admisión al hospital.

Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente, una inyección intravenosa de solución de glucosa concentrada está indicada (para adultos comenzando con 40 mL de solución al 20%). Alternativamente en adultos, la administración de glucagón, por ejemplo, en dosis de 1 a 5 mg IV, 5, 3, o 1 mg, se puede considerar.

En particular cuando se trata la hipoglucemia debido a una ingesta accidental de glimepiride en niños y niños pequeños, la dosis de glucosa administrada debe ser ajustada cuidadosamente en vista de la posibilidad de producir una hiperglucemia postglucosa, y debe ser controlada mediante un estricto monitoreo de la glucosa sanguínea. Los pacientes que han ingerido cantidades de glimepiride que amenazan la vida requieren desintoxicación (por ejemplo, por lavado gástrico y carbón medicinal).

En caso de sobredosis recurrente al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

En caso de sobredosis recurrente al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Asunción, Paraguay. -Tel.: (595-21) 220 418.

Presentación:

Cajas conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C). Mantener fuera del alcance de los niños.

ETICOS

Elaborado por Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A.

Alto Galles N° 151 y Calle S. San Lorenzo, Paraguay.

Industria Paraguaya - Tel.: (595-21) 321 330 (R.U.R.)

laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py

D.T. Q.F. Rosario Paredes - Reg. N° 4584

Autorizado por Paraguay por la D.N.I.V.A.S.A.

318067-000