



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

METFORMINA - GLIMEPIRIDA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Medicamentos para reducir la glucosa en sangre, excl. insulinas. Metformina y sulfonilureas.

**Código ATC:** A10BD02.

### 3.1. Farmacodinamia

#### Metformina

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia, actúa por medio de 3 mecanismos:

1. Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
2. En el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización.
3. Y, retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa.

La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT) conocidos hasta hoy.

En estudios clínicos, el uso de metformina se asoció a un mantenimiento del peso corporal o una ligera disminución del mismo.

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios clínicos controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos.

Clínicamente se ha establecido el beneficio a largo plazo de un control intensivo de la glucemia en sangre en pacientes adultos con diabetes tipo 2.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En diabetes del tipo 1, se ha utilizado la combinación de metformina e insulina en pacientes seleccionados, pero no se han establecido formalmente los beneficios clínicos de esta combinación.

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

Los estudios clínicos controlados llevados a cabo en una población pediátrica limitada de edades comprendidas entre los 10 y los 16 años tratados durante 1 año, mostraron una respuesta al control glucémico parecida a la observada en adultos.

### **Glimepirida**

La glimepirida es una sustancia con actividad hipoglucemiante por vía oral, que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede utilizarse en la diabetes mellitus no insulino dependiente. Actúa principalmente estimulando la liberación de insulina por las células beta del páncreas. 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, la glimepirida parece poseer también pronunciados efectos extra pancreáticos, postulados también para otras sulfonilureas. 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. La glimepirida se une, con una alta tasa de intercambio, a una proteína de la membrana de la célula beta, que está asociada al canal de potasio sensible a ATP, pero que es distinta del lugar de unión habitual de la sulfonilurea.

Los efectos extra pancreáticos son, por ejemplo, el aumento de la sensibilidad del tejido periférico frente a insulina y el descenso de la recaptación hepática de insulina. La recaptación de glucosa sanguínea hacia el músculo y tejidos adiposos a nivel periférico sucede a través de proteínas especiales de transporte, situadas en la membrana celular. El transporte de glucosa en estos tejidos constituye el paso limitante de su utilización. La glimepirida incrementa muy rápidamente el número de moléculas transportadoras de glucosa activas en las membranas plasmáticas de células musculares y adiposas, produciendo un estímulo de la recaptación de glucosa. La glimepirida incrementa la actividad de la fosfolipasa C específica para glucosilfosfatidilinositol, la cual puede estar en correlación con la lipogénesis y la glucogénesis inducida por fármacos en adipocitos y células musculares aisladas. La glimepirida inhibe la producción de glucosa en el hígado incrementando la concentración intracelular de fructosa-2,6 bifosfato, que a su vez inhibe la gluconeogénesis.

### **Combinación fija metformina-glimepirida**

La combinación fija de estos dos medicamentos proporciona por mecanismos de acción diferentes, los siguientes efectos favorables: la glimepirida aumenta el número de receptores a la insulina, lo que conduce a una reducción de la hiperinsulinemia y de



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

la resistencia a la insulina. Igualmente aumenta la sensibilidad de las células beta al estímulo de la glucosa, favoreciendo con ello la síntesis y secreción de insulina endógena. Por su parte, la metformina por no actuar en páncreas no aumenta el nivel de insulina, disminuye la gluconeogénesis y la producción de glucosa hepática a la vez que propicia una mejor utilización de la glucosa a nivel periférico.

La glimepirida cierra los canales de potasio (K<sup>+</sup>) dependientes de ATP de las células b vía una unión proteica. La membrana se despolariza y proporciona la señal a los canales de calcio (Ca<sup>2+</sup>) dependientes del voltaje para que se abran y permitan la entrada de iones de calcio. El incremento en la concentración intracelular de calcio dispara la secreción de insulina.

Por otra parte, el aumento de calcio en el citosol activa un segundo tipo de canal de potasio, el canal de potasio dependiente de calcio (Ca<sup>2+</sup>) el cual abre y causa repolarización; esto favorece el cierre de los canales de calcio, para que se reinicie el ciclo.

Aunque el mecanismo de acción de metformina no está totalmente aclarado, se sabe que incrementa la unión de la insulina a sus receptores y potencializa la acción de ella a nivel celular. El efecto consistente y directo de metformina en el transporte de glucosa está reforzado a nivel del músculo esquelético, al incrementar el transporte intracelular de la glucosa. Como los músculos esqueléticos son cualitativamente los más importantes utilizadores de glucosa y los más sensibles de los tejidos periféricos a la insulina, se sugiere que el efecto hipoglucémico de la metformina está mediado vía el aumento de la utilización de la glucosa por los músculos esqueléticos.

Con la administración de glimepirida por periodos prolongados se logran descensos sostenidos de la glucosa periférica, lo que se traduce en una mejoría en la función de las células b pancreáticas y de la utilización de la glucosa por el tejido adiposo, hepático y muscular, que se ve reforzada por la acción de la metformina especialmente a nivel del tejido muscular a través de la vía anaeróbica por inhibición de las enzimas oxidativas.

Los niveles altos de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad (LDL), secundarios al trastorno metabólico, son reducidos por acción de la metformina, la cual también aumenta la actividad fibrinolítica y disminuye la adhesividad plaquetaria; estos efectos coadyuvan a reducir los riesgos de complicaciones cardiovasculares tan frecuentes de observar en los pacientes diabéticos.

La metformina disminuye la absorción de glucosa a nivel intestinal a la vez que estimula el centro de la saciedad, lo que conduce a la disminución del peso corporal del paciente diabético con sobrepeso y ayuda a mantener el peso del diabético con peso normal.

### 3.2. Farmacocinética

La glimepirida es completamente absorbida por el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad de 100% siendo sus efectos significativos desde la primera hora. Después de una dosis de 4 u 8 mg de glimepirida, se obtuvo  $C_{m\acute{a}x}$  promedio de  $352 \pm 222$  ng/mL y  $591 \pm 232$  ng/mL, respectivamente en un  $T_{m\acute{a}x}$  de 2,5 horas. Para dosis múltiples, administradas durante 10 días, se reportaron cifras de  $C_{m\acute{a}x}$  de  $309 \pm 134$  ng/mL (con 4 mg) y  $578 \pm 265$  ng/mL (con 8 mg) en un  $T_{m\acute{a}x}$  de 2,8 horas. La glimepirida se liga a las proteínas plasmáticas en 99,5%, es extensamente metabolizada por el hígado produciendo 2 metabolitos. El citocromo C450 II C9 está involucrado con la formación del derivado ciclohexil-hidroximetil (activo) y éste posteriormente es biotransformado por enzimas citosólicas hacia el metabolito carboxi (inactivo). El 63% de glimepirida se excreta por vía renal (casi todo como metabolitos) y el restante con la bilis (también casi en su totalidad como metabolitos). La vida media ( $T_{1/2}$ ) de eliminación de la glimepirida es de 5 a 9 horas y la de sus metabolitos ciclohexil-hidroximetil de 3 horas y carboximetabolito de 5 horas.

La metformina se absorbe parcialmente en un lapso de 1 a 3 horas, con biodisponibilidad de 50 a 60%.

Después de la administración oral única de 1 g de metformina a diabéticos tipo 2, los máximos niveles plasmáticos fueron 3,25 mg/mL y bajaron a menos de 0,1 mg/mL a las 24 horas pos administración. La unión a las proteínas plasmáticas de metformina es casi nula y una parte de ella se distribuye en los eritrocitos.

La metformina no se biotransforma. La metformina se elimina en forma inalterada en 90% por vía renal (secreción tubular), probablemente una pequeña cantidad sea eliminada por saliva.

La  $T_{1/2}$  de eliminación en plasma de la metformina a dosis simple es de 1,5 a 6,2 horas, y a dosis múltiple se incrementó a 19,8 horas.

Por otra parte, la  $T_{1/2}$  de eliminación en sangre es de 17,6 horas, lo que sugiere que metformina se distribuye por los eritrocitos.

La metformina es removida en forma efectiva por hemodiálisis.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios llevados a cabo con metformina sobre seguridad, farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción, no mostraron riesgos para los seres humanos.

Con glimepirida, los efectos adversos observados en los estudios preclínicos de embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad de desarrollo se consideraron consecuencia de los efectos hipoglucémicos inducidos por el compuesto en las madres y en los hijos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes tipo 2, que no responde a la monoterapia con metformina o glimepirida.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

Liberación convencional

Adultos:

**Metformina:** 250 mg a 1000 mg cada 12 horas (1 tableta una o dos veces al día).

**Glimepirida:** 1 mg a 2 mg cada 12 horas.

Liberación prolongada

1 tableta una o dos veces a día (500 mg - 1000 mg de metformina y 1 - 2 mg de glimepirida).

### 5.2. Dosis máxima

Liberación convencional

Metformina: 2000 mg/día.

Glimepirida: 4 mg/día.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

Reducir en 50% la dosis diaria normal de la asociación glimepirida con metformina y en la misma proporción se hará el aumento o disminución cada 15 días, previa determinación de glucemia y valoración del funcionamiento renal.

#### **Insuficiencia hepática**

La glimepirida es extensamente metabolizada en el hígado, y, por lo tanto, en pacientes con insuficiencia hepática leve, se debe iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis normal. Los ajustes de la dosis tendrán lugar en función de los valores de la glucemia.

#### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

Deben tomarse precauciones e iniciar el tratamiento con las dosis más bajas que se irá incrementando en forma gradual en función del control obtenido.

#### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No existe información suficiente para recomendar el uso de la combinación fija en pacientes pediátricos.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

La base para un tratamiento satisfactorio de la diabetes está en una buena dieta, en la actividad física regular y en los controles rutinarios de sangre y orina. Si el paciente no



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

mantiene la dieta recomendada, los comprimidos de hipoglicemiantes orales o la insulina no son capaces de compensarlo. La dosis se establece según los resultados de determinaciones de glucosa en sangre y orina.

La dosis inicial debe ser de un comprimido por día de la formulación con las dosis más bajas. Se recomienda que esta dosis se tome poco tiempo antes o durante un desayuno abundante, o poco tiempo antes o durante la primera comida. En caso de alcanzar un control satisfactorio, esta misma dosis debe emplearse como tratamiento de mantenimiento. En caso de control no satisfactorio, la dosis debería incrementarse de forma gradual, teniendo en cuenta el control glucémico. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica.

Debe ser tomado poco antes o durante una comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con metformina-glimepirida (Amaryl) puede llevar a una hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, lasitud, sueño, desórdenes del sueño, cansancio, agresividad, falta de concentración, de alerta y de tiempo de reacción, depresión, confusión, desórdenes del habla y visuales, afasia, temblores, parestias, alteraciones sensoriales, vértigo, indefensión, pérdida del autocontrol, delirios, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia que puede progresar a coma, respiración rápida y bradicardia. Además, pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, humedad cutánea, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico grave se puede parecer al de un ictus.

Los síntomas casi siempre pueden ser rápidamente controlados con la ingesta inmediata de carbohidratos (azúcar).

Los edulcorantes artificiales no tienen efecto.

Se sabe por otras sulfonilureas, que la hipoglucemia puede ser recurrente a pesar de que las medidas para contrarrestarla sean satisfactorias inicialmente.

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

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

- Poca disposición o (más común en pacientes ancianos) incapacidad del paciente para cooperar,
- Desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares u omisión de las mismas, o períodos de ayuno,



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Alteraciones de la dieta,
- Desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos,
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas,
- Función renal alterada,
- Disfunción hepática grave,
- Sobredosis de Amaryl,
- 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).

El tratamiento con metformina-glimepirida requiere monitorización periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina. Además, se recomienda la determinación de la proporción de hemoglobina glicosilada.

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

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Frecuentes: Disminución de la agregación plaquetaria, incremento del tiempo de coagulación.

Poco frecuentes: Leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica y pancitopenia.

Raras: Anemia megaloblástica.

Muy raras: Purpura trombocitopénica.

Frecuencia no conocida: Anemia hemolítica.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Vasculitis leucocitoclástica, reacciones leves de hipersensibilidad que pueden progresar a reacciones graves con disnea, caídas en la presión sanguínea y en ocasiones shock.

## **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuentes: Disminución/deficiencia de vitamina B12.

Muy raras: Acidosis láctica por metformina.

## **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuencia no conocida: Encefalopatía.

## **Trastornos oculares**

Raras: Alteraciones visuales transitorias, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

## **Trastornos cardiacos**

Raras: Crisis de ángor y arritmias.

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náusea, vómito, sensación de plenitud, pirosis, anorexia, diarrea y sabor amargo o metálico.

## **Trastornos hepatobiliares**

Raras: Ictericia colestásica.

Muy raras: Hepatitis e insuficiencia hepática.

Se han recibido reportes de anormalidades en las pruebas de función hepática que se resuelven tras la suspensión del tratamiento con metformina.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Raras: Prurito, eritema, urticaria y lesiones maculopapulares.

Frecuencia no conocida: Fotosensibilidad.

## **Exploraciones complementarias**

Poco frecuentes: Aumento transitorio de la creatinina, la fosfatasa alcalina, la SGOT y la SGPT, por parte de glimepirida y aumento del tiempo de coagulación y disminución de la agregación plaquetaria por metformina.

Muy raras: Disminución de los niveles sanguíneos de sodio.

Frecuencia no conocida: Reducción de los niveles de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo, hipomagnesemia por diarrea.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve>".

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Las interacciones medicamentosas que se presentan con la combinación glibenclamide con metformina son compartidas por otras sulfonilureas y biguanidas.

#### **Medicamentos que potencializan la acción hipoglucemiante**

Acido tiótico, antiinflamatorios no esteroideos, b-bloqueadores adrenérgicos, biguanidas, bezafibrato, clofibrato, cloranfenicol, ciclofosfamida, esteroides anabolizantes, fenfluramina, fosfamida, fluconazol, fenilbutazona, fluoroquinolonas, gemfibrozil, insulina, inhibidores de la MAO, itraconazol, inhibidores de la ECA, miconazol, pentoxifilina parenteral (altas dosis), probenecid, sulfonilureas hipoglucemiantes, sulfametoxazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulfadiazina, sulfonamida, sulfipirazona, salicilatos y tetraciclinas.

#### **Medicamentos que disminuyen la acción hipoglucemiante**

Acido nicotínico (altas dosis), acetazolamida, inhibidores de canales de calcio, barbitúricos, corticoides, clonidina, estrógenos, fenotiazina y derivados, glucagón, gestágenos, hormonas tiroideas, isoniacida, laxantes (altas dosis), rifampicina, simpaticomiméticos, tiazidas y otros saluréticos.

#### **Otras interacciones medicamentosas**

Los fármacos catiónicos compiten con metformina por la secreción renal tubular (cimetidina, ranitidina, amilorida, digoxina, morfina, quinina, quinidina, triamtereno, trimetoprim y vancomicina) aumentando la concentración de metformina.

Los inhibidores de los receptores histamínicos H2 pueden potencializar o disminuir el efecto hipoglucemiante.

La ingesta de bebidas alcohólicas con medicamentos sulfonilureicos o biguanídicos puede provocar una reacción disulfirámica, independientemente de que pueden potencializar o disminuir el efecto hipoglucémico de ellos.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El efecto de los anticoagulantes y los fibrinolíticos son potencializados por la metformina.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Debido a sus múltiples interacciones es recomendable consultar fuentes especializadas antes de asociar este producto con otro fármaco.

No es sustituto de la insulina ni puede ser empleado en todas las formas de diabetes. Su empleo no excluye el régimen dietético.

Este medicamento contiene sodio. Debe tenerse en cuenta en los pacientes con una dieta baja en sodio.

En pacientes ancianos con alteración de la función renal o hepática, por presentar mayor riesgo a desarrollar hipoglicemia. Insuficiencia cardíaca. Cualquier condición que desencadene aumento del metabolismo anaeróbico.

Se recomienda determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina, además de la determinación de la hemoglobina glicosilada.

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

El tratamiento con agentes del tipo sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede producir anemia hemolítica. Como glimepirida pertenece a la familia de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en pacientes con deficiencia de la G6PD y debe considerarse otra alternativa terapéutica.

La metformina puede reducir los niveles séricos de vitamina B12. El riesgo de niveles bajos de vitamina B12 aumenta con el aumento de la dosis de metformina, la duración del tratamiento y/o en pacientes con factores de riesgo que causan deficiencia de vitamina B12. En caso de sospecha de deficiencia de vitamina B12 (como anemia o neuropatía), se deben controlar los niveles séricos de vitamina B12. La monitorización periódica de vitamina B12 podría ser necesaria en pacientes con factores de riesgo de deficiencia de vitamina B12. El tratamiento con metformina debe continuarse mientras se tolere y no esté contraindicado, y debe proporcionarse un tratamiento correctivo apropiado para la deficiencia de vitamina B12 de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Se recomienda suspender la administración del medicamento 48 horas antes de efectuar un estudio radiológico en el que se utilice un contraste yodado, y reanudar su



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

administración 48 horas después de haberlo terminado, a fin de prevenir una lactoacidosis.

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

No se tiene experiencia sobre el uso de metformina-glimepirida en pacientes con trastornos hepáticos graves o en diálisis. En pacientes con trastornos hepáticos o renales graves está indicado el cambio a insulina.

El tratamiento con agentes del tipo sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede producir anemia hemolítica. Como glimepirida pertenece a la familia de las sulfonilureas, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de la G6PD y se debe considerar una alternativa terapéutica no basada en sulfonilureas.

Amaryl (metformina-glimepirida) contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## 8.2. Embarazo

Niveles alterados de glucemia durante el embarazo se asocian con una incidencia alta de alteraciones congénitas y mortalidad perinatal. Por lo tanto, se debe monitorizar la glucemia durante el embarazo para evitar el riesgo teratogénico. Se requiere el uso de insulina en tales circunstancias. Las pacientes que estén considerando quedarse embarazadas deben informar a su médico.

Estudios en animales muestran toxicidad en la reproducción, la cual se relaciona con la acción farmacológica de ambos hipoglucemiantes tanto glimepirida como metformina. Por lo tanto, no se debe utilizar este medicamento combinado durante el embarazo. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 8.3. Lactancia

Dado que la información disponible sobre el uso de la combinación fija es limitada, la lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con el medicamento.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

La capacidad de concentración y de reacción del paciente pueden verse afectadas como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o a consecuencia de la reducción de la capacidad visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones donde



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

estas capacidades sean de especial importancia (por ej. conducir un automóvil o manejo de maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar maquinaria en estas circunstancias.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la glimepirida, metformina, otras sulfonilureas y biguanidas y a cualquiera de los excipientes.

Coma diabético

Cetoacidosis

Alteraciones graves de la función renal o hepática, (en caso de desórdenes graves de las funciones renal o hepática se requiere el cambio a insulina).

Discrasia sanguínea (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica).

Ictericia (previa o actual).

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Tanto la dosificación aguda como un tratamiento prolongado con altas dosis pueden llevar a hipoglicemia severa, prolongada y con riesgo de la vida. Pueden aparecer náuseas, vómitos y dolor epigástrico. La hipoglucemia puede acompañarse de síntomas neurológicos tales como inquietud, temblores, alteraciones visuales, problemas de coordinación, adormecimiento, coma y convulsiones. Una gran sobredosis de metformina puede desembocar en acidosis láctica.

### 10.2. Tratamiento

Si se ha ingerido una gran cantidad de fármaco, hay que proceder al lavado gástrico, seguido de carbón activado y sulfato sódico.

En caso de sobredosis (grave) está indicada la hospitalización en la unidad de 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. Posteriormente el tratamiento deberá ser sintomático.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En particular, cuando se tratan las hipoglucemias debidas a la ingestión accidental del medicamento en lactantes y niños, la dosis de glucosa debe ser cuidadosamente ajustada para evitar la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa. Los niveles de glucosa en sangre deben estar muy controlados.

La acidosis láctica desencadenada por la metformina, es una urgencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más eficaz para eliminar los lactatos y la metformina es mediante hemodiálisis.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2025