



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GLIMEPIRIDA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Fármacos para reducir la glucosa en sangre, excl. Insulinas. Sulfonilureas.

**Código ATC:** A10BB12.

### 3.1. Farmacodinamia

La glimepirida es una sustancia que pertenece al grupo de las sulfonilureas, con actividad hipoglucemiante, utilizada en la diabetes mellitus no insulino dependiente por vía oral.

La glimepirida 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 se caracterizan por 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. También 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. Así mismo, 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.

## 3.2. Farmacocinética

### Absorción

La biodisponibilidad de la glimepirida tras su administración oral es completa. La ingesta de alimentos no influye en modo relevante sobre la absorción, solo se produce una reducción leve en la velocidad de absorción. Las concentraciones máximas en suero (C<sub>max</sub>) aproximadamente a las 2,5 horas después de la toma oral (media de 0,3 mcg/ml durante dosis múltiples de 4 mg diarios), y hay una relación lineal entre la dosis y la C<sub>max</sub> y la AUC (área bajo la curva tiempo/concentración).

### Distribución.

La glimepirida tiene un volumen de distribución muy reducido (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 aclaramiento (aprox 48 mL/min).

En animales la glimepirida se excreta en la leche. La glimepirida pasa a la placenta. Su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es muy reducida.

### Biotransformación

En condiciones de dosis múltiple, la vida media sérica dominante, es de 5-8 horas aproximadamente. Tras una dosis única de glimepirida marcada radioactivamente, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina. Se identificaron dos metabolitos en orina y heces, procedentes muy probablemente del metabolismo hepático (el complejo enzimático principal es CYP2C9): el hidroxilo y el carboxi derivado. Después de la administración oral de glimepirida, las vidas medias finales de estos metabolitos fueron de 3 a 6 y de 5 a 6 horas respectivamente.

### Eliminación

Tras una dosis única de glimepirida marcada radioactivamente, el 58% de la radioactividad se recuperó en la orina y el 35% en las heces. No se detectó sustancia sin metabolizar en la orina.

## 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los efectos a nivel preclínico observados tras una exposición lo suficientemente por encima de la exposición máxima en el hombre, son consecuencia de la acción farmacodinámica (hipoglucemia) del compuesto. Este hallazgo se basa en estudios convencionales de seguridad, toxicidad en dosis repetidas, genotoxicidad,



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

carcinogenicidad y toxicidad reproductiva. En esta última (que incluye embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad de desarrollo), los efectos adversos observados se consideraron consecuencia de los efectos hipoglucémicos inducidos por el compuesto en las madres y en los hijos.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, cuando la dieta, el ejercicio físico y la reducción de peso por sí solos no son adecuados.

Régimen terapéutico en asociación con metformina, en pacientes con diabetes Mellitus 2, que no respondan a glimepirida o a metformina solas.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### **Adultos**

Dosis Inicial: 1 mg/día (con el desayuno). Si es necesario, aumentar gradualmente a intervalos de 1 a 2 semanas en base al monitoreo regular de la glicemia.

Dosis de mantenimiento: 1 a 4 mg/día.

#### **Niños y adolescentes**

Los datos disponibles sobre seguridad y eficacia son insuficientes en población pediátrica y por lo tanto no se recomienda este uso.

### 5.2. Dosis máxima

6 mg/día.

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

Se encuentra contraindicado. En caso de alteración grave de la función renal se requiere el cambio a insulina.

#### **Insuficiencia hepática**

Se encuentra contraindicado. En caso de alteración grave de la función hepática se requiere el cambio a insulina

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

En estos pacientes el riesgo de hipoglucemia es mayor, por lo que la dosis inicial y de mantenimiento deben ser conservadoras para evitar reacciones hipoglucémicas.

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

Los datos disponibles sobre seguridad y eficacia son insuficientes en población pediátrica y por lo tanto no se recomienda este uso.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Administración oral. Los comprimidos deberán ser ingeridos sin masticar, acompañados con un poco de líquido.

Glimepirida debe ser tomado poco antes o durante una comida.

Se recomienda que esta dosis se tome poco tiempo antes o durante un desayuno abundante, o, en el caso que no se tome éste, poco tiempo antes o durante la primera comida.

Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con glimepirida puede llevar a una hipoglucemia. Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: dolor de cabeza, apetito intenso, náuseas, vómitos, lasitud, somnolencia, 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 puede parecerse 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.

Los factores que favorecen la hipoglucemia incluyen:

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



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El tratamiento con glimepirida requiere determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina. Se recomienda la determinación de la proporción de hemoglobina glicosilada.

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

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

Como glimepirida pertenece a la familia de las sulfonilureas, debe tenerse precaución en pacientes con deficiencia de la G6PD y debe considerarse una alternativa terapéutica no basada en sulfonilureas.

## 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**

Raras: Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, eritropenia, anemia hemolítica y pancitopenia, que generalmente son reversibles al interrumpir el tratamiento.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave con recuento plaquetario menor de 10.000/mcL y púrpura trombocitopénica.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Vasculitis leucocitoclástica, reacciones de hipersensibilidad con disnea, caídas en la presión sanguínea y en ocasiones shock.

Frecuencia no conocida: Alergias cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

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

Raras: Hipoglucemia.

Estas reacciones hipoglucémicas se producen en su mayor parte de forma inmediata, pudiendo ser graves y no siempre fáciles de corregir. La aparición de dichas reacciones



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

depende, al igual que con cualquier terapia hipoglucemiante, de factores individuales tales como los hábitos dietéticos y la dosis.

## **Trastornos oculares**

Frecuencia no conocida: Alteraciones visuales transitorias, especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

## **Trastornos gastrointestinales**

Raras: Disgeusia.

Muy raras: Náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, malestar abdominal y dolor abdominal, que en muy pocos casos llevan a la interrupción del tratamiento.

## **Trastornos hepatobiliares**

Muy raras: Alteración de la función hepática (con colestasis e ictericia), hepatitis e insuficiencia hepática.

Frecuencia no conocida: Incremento en los niveles de las enzimas hepáticas.

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

Raras: Alopecia.

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad cutánea como prurito, rash, urticaria y fotosensibilidad.

## **Exploraciones complementarias**

Raras: Ganancia de peso.

Muy raras: Disminución de los niveles sanguíneos de sodio.

“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://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

La toma simultánea de glimepirida junto con otros medicamentos puede originar incrementos y descensos no deseados de la actividad hipoglucemiante de la glimepirida. Por esta razón, únicamente deben tomarse otros medicamentos con el conocimiento (o bajo prescripción) del médico.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La glimepirida se metaboliza por el citocromo P-450 2C9 (CYP2C9). Su metabolismo está influenciado por la administración concomitante de inductores del CYP2C9 como rifampicina o sus inhibidores como fluconazol.

Las siguientes interacciones han sido descritas en base a la experiencia con glimepirida y otras sulfonilureas.

Puede aparecer potenciación de la acción hipoglucemiante y, por tanto, en ciertos casos, hipoglucemia, con la administración de alguno de los siguientes medicamentos:

- Fenilbutazona, azapropazona y oxifenbutazona,
- Productos antidiabéticos orales e insulina, como metformina
- Salicilatos y ácido p-amino-salicílico,
- Esteroides anabolizantes y hormonas sexuales masculinas,
- Cloranfenicol, determinadas sulfonamidas de acción prolongada, tetraciclinas, Antibióticos quinolónicos y claritromicina,
- Anticoagulantes cumarínicos,
- Fenfluramina,
- Disopiramida,
- Fibratos,
- Inhibidores del ECA,
- Fluoxetina, inhibidores de la MAO,
- Alopurinol, probenecid, sulfinpirazona,
- Simpaticolíticos,
- Ciclofosfamida, trofosfamida e ifosfamidas,
- Miconazol, fluconazol,
- Pentoxifilina (parenteral a dosis elevadas),
- Tritoqualina.

Puede aparecer reducción del efecto hipoglucemiante y, por tanto, una elevación de la glucosa en sangre, cuando se administra alguno de los siguientes medicamentos:

- Estrógenos y progestágenos,
- Saluréticos, diuréticos tiazídicos,
- Agentes estimulantes del tiroides (tiromiméticos), glucocorticoides,
- Derivados de la fenotiazina, clorpromazina,
- Adrenalina y simpaticomiméticos,
- Acido nicotínico (dosis altas) y sus derivados,
- Laxantes (uso prolongado),
- Fenitoína, diazóxido,
- Glucagón, barbitúricos y rifampicina,
- Acetazolamida.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los antagonistas H<sub>2</sub>, betabloqueantes, clonidina y reserpina pueden llevar a una potenciación o disminución del efecto reductor de la glucosa en sangre.

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

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

La glimepirida puede potenciar o reducir los efectos de los derivados de la cumarina. Colesevelam se une a la glimepirida y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal. No se ha observado ninguna interacción cuando se toma glimepirida al menos 4 horas antes de colessevelam. Por tanto, glimepirida debe administrarse al menos 4 horas previas a colessevelam.

Los resultados descritos en la literatura de un estudio de interacción *in vivo* mostraron que el AUC se incrementaba aproximadamente 2 veces por el fluconazol, uno de los más potentes inhibidores del CYP2C9.

### 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 8.1. Generales

Glimepirida debe ser tomado poco antes o durante una comida.

Se sabe por otras sulfonilureas, que desencadenan hipoglucemia y esta 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.

En situaciones de estrés (p.ej. accidentes, cirugías, infecciones con fiebre, etc.) y en pacientes con trastornos hepáticos o renales graves está indicado el cambio temporal a insulina.

El tratamiento con agentes del tipo sulfonilureas en pacientes con deficiencia de G6PD puede producir anemia hemolítica.

No existe una relación exacta entre la dosificación de la glimepirida y la de otros hipoglucemiantes orales, debe tomarse en cuenta la potencia y duración del efecto hipoglucemiante.

No es sustituto de la insulina, ni puede emplearse en todos los tipos de diabetes.

Su empleo no excluye el régimen dietético ni los demás controles indicados por el médico.

Deben tomarse precauciones en pacientes con riesgo de hipoglucemia:

- Poca disposición o (más común en pacientes de edad avanzada) incapacidad del paciente para cooperar.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Desnutrición, comidas y horarios de comida irregulares u omisión de las mismas, o períodos de ayuno.
- Consumo de alcohol, especialmente en combinación con la omisión de comidas.
- Ciertas descompensaciones del sistema endocrino que afecten al metabolismo de carbohidratos o a la regulación contra la hipoglucemia (como por ejemplo, ciertos desórdenes de la función tiroidea, así como insuficiencias adrenocorticales o de la pituitaria anterior).

## 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 quedar embarazadas deben informar a su médico.

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

## 8.3. Lactancia

Glimepirida se excreta en la leche de rata. Dado que otras sulfonilureas se excretan en la leche materna, y que existe un riesgo de hipoglucemia en niños lactantes, se desaconseja la lactancia materna durante el tratamiento con glimepirida. 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 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, otras sulfonilureas o sulfonamidas o a alguno de los excipientes



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Acidosis de cualquier etiología,  
Discrasias sanguíneas, ictericia (previa o actual).  
Diabetes insulino dependiente, coma diabético, cetoacidosis,  
Alteraciones graves de la función renal o hepática.  
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia. Pacientes de edad avanzada con disfunción renal y/o hepática, insuficiencia cardíaca y cualquier condición que desencadene aumento del metabolismo anaeróbico.  
El tratamiento con glimepirida requiere determinación periódica de los niveles de glucosa en sangre y orina, la determinación de la proporción de hemoglobina glicosilada, control hematológico (especialmente leucocitos y plaquetas) y de la función hepática.  
La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia como conducir un automóvil o manejar maquinaria.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Tras la ingestión de una sobredosis puede producirse una hipoglucemia, que puede durar de 12 a 72 horas y ser recurrente tras una recuperación inicial. Los síntomas pueden no aparecer hasta transcurridas 24 horas de la ingestión. 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.

### 10.2. Tratamiento

En general, se recomienda observación hospitalaria.  
El tratamiento consiste en primer lugar, en prevenir la absorción induciendo el vómito, posteriormente bebiendo agua o limonada con carbón activado (adsorbente) y sulfato sódico (laxante). 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.  
Cuando se tratan las hipoglucemias debidas a la ingestión accidental de Glimepirida 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.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 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.

No es sustituto de la insulina ni puede ser empleado en todas las formas de diabetes.

Su empleo no excluye el régimen dietético, ni los demás controles indicados por el médico.

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

Octubre 2022