



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N.º **7184**

BUENOS AIRES, 05 DIC 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018964-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AMARYL M 2/1000 - 4/1000 / GLIMEPIRIDA 2 - 4 mg - METFORMINA 1000 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2/1000mg:
0) GLIMEPIRIDA 2 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4/1000mg; GLIMEPIRIDA 4 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, aprobada por Certificado N° 54.569.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 7184

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 79 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AMARYL M 2/1000 - 4/1000 / GLIMEPIRIDA 2 - 4 mg - METFORMINA 1000 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2/1000mg: GLIMEPIRIDA 2 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4/1000mg: GLIMEPIRIDA 4 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg, aprobada por Certificado N° 54.569 y Disposición N° 3334/08, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 40, 42 a 58 y 60 a 76.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **7184**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3334/08 los prospectos autorizados por las fojas 24 a 40, de las aprobadas en el artículo 1º, los que Integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.569 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018964-12-1

DISPOSICIÓN N° **7184**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....**7.184** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.569 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AMARYL M 2/1000 - 4/1000 / GLIMEPIRIDA 2 - 4 mg - METFORMINA 1000 mg, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2/1000mg: GLIMEPIRIDA 2 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg - COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 4/1000mg: GLIMEPIRIDA 4 mg - METFORMINA CLORHIDRATO 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3334/08.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-025721-07-9.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 3334/08.-	Prospectos de fs. 24 a 40, 42 a 58 y 60 a 76, corresponde desglosar de fs. 24 a 40.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.569 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....05 DIC. 2012.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-018964-12-1

DISPOSICIÓN Nº **7184**

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2184



SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO

Amaryl® M 2/1000 – 4/1000
Glimepirida 2 – 4 mg
Metformina 1000mg
Comprimidos recubiertos – vía oral

Industria Argentina

Venta bajo receta

FORMULAS CUALICUANTITATIVAS

Cada comprimido recubierto **2/1000mg** contiene:

Glimepirida 2 mg
Metformina clorhidrato 1000 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 71,0 mg; Almidón glicolato sódico 1,5 mg; Povidona K25: 0,5 mg; Povidona K90: 68,0 mg; Celulosa microcristalina 120,5 mg; Almidón glicolato sódico 30,0 mg; Estearato de magnesio 6,5 mg; Opadry II 85 F-28751: 25,0 mg (Alcohol polivinílico 10,4 mg; Dióxido de titanio 6,50 mg; Polietilenglicol 3000 5,24 mg; Talco 3,86 mg)

Cada comprimido recubierto **4/1000 mg** contiene:

Glimepirida 4 mg
Metformina clorhidrato 1000 mg

Excipientes: Lactosa monohidrato 142,0 mg; Almidón glicolato sódico 3,0 mg; Povidona K25: 1 mg; Povidona K90: 68,0 mg; Celulosa microcristalina 45,5 mg; Almidón glicolato sódico 30,0 mg; Estearato de magnesio 6,5 mg; Opadry II 85 F-28751: 25,0 mg (Alcohol polivinílico 10,0 mg; Dióxido de titanio 6,25 mg; Polietilenglicol 3000 5,04 mg; Talco 3,71 mg); Oxido de hierro amarillo 1,0 mg

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético.

Agente hipoglucemiante y antihiper glucémico oral.

Código ATC: A10B D02

INDICACIONES

Diabetes mellitus (tipo 2), cuando el nivel de glucosa no puede controlarse en forma adecuada únicamente con dieta, ejercicio físico o reducción de peso.

- En caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no resulta en un nivel adecuado de control glucémico
- Reemplazo de la terapia combinada de glimepirida y metformina
- Amaryl® M puede ser administrado en combinación con antidiabéticos orales no betacitotróficos.

Amaryl M®, puede ser usado también junto con insulina.

Amaryl M®, no es adecuado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 1 insulinodependiente (por ej. para el tratamiento de diabéticos con antecedentes de cetoacidosis). Tampoco es adecuado para el tratamiento de cetoacidosis diabética o de coma o precoma diabéticos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

Glimepirida

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N°

Página 1 de 17

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



SANOFI

218



a) Modo de acción

La Glimpirida 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 de 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 Glimpirida a animales y a voluntarios sanos produce la liberación de cantidades más pequeñas de insulina (comparando con glibenclámda). Este hecho señala la existencia de efectos extrapancreáticos de la Glimpirida (insulino-sensibilizadores e insulino-miméticos).

Más aún, comparada con otras sulfonilureas, la Glimpirida tiene menor efecto sobre el sistema cardiovascular. Reduce la agregación plaquetaria (datos en animales e *in vitro*) y lleva a una disminución marcada de la formación de placas ateroscleróticas (datos en animales).

Liberación de insulina: como todas las sulfonilureas, la Glimpirida regula la secreción de insulina por interacción con el canal de potasio ATP-sensible en las células beta de la membrana. A diferencia de otras sulfonilureas, la Glimpirida se une específicamente a la proteína 65kDa ubicada en la membrana de la célula beta. Esta interacción de la Glimpirida con su proteína ligante determina la probabilidad de que el canal de potasio ATP-sensible pueda abrirse o cerrarse.

La Glimpirida cierra el canal de potasio. Esto induce la despolarización de la célula beta y resulta en la apertura de los canales de calcio voltaje-sensitivos, produciéndose así el ingreso de calcio a la célula. El incremento de la concentración intracelular de calcio activa la liberación de insulina por exocitosis.

La Glimpirida se une y desune a su proteína ligante mucho más rápidamente y, por lo tanto, más frecuentemente que la glibenclámda. Se asume que esta alta velocidad característica del intercambio con la proteína ligante es la responsable de su efecto sensibilizador de glucosa y de la protección de las células beta de la desensibilización y del agotamiento prematuro.

Efecto insulino-sensibilizante: la Glimpirida aumenta la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa (datos en humanos y en animales).

Efecto insulino-mimético: la Glimpirida 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. La Glimpirida incrementa directamente el número de moléculas transportadoras de glucosa en las membranas plasmáticas 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 proteinquinasa A; esto, a su vez, produce la estimulación del metabolismo de la glucosa.

La Glimpirida 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: la Glimpirida reduce la agregación plaquetaria *in vitro* e *in vivo*. Este efecto es, probablemente, resultado de una inhibición selectiva de la ciclooxigenasa (que es la responsable de la formación de tromboxano A, un importante factor endógeno de agregación plaquetaria).

La Glimpirida 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. Comparada con las sulfonilureas convencionales, la Glimепirida 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-sensible.

b) Características farmacodinámicas

En personas sanas, la dosis oral mínima efectiva es aprox. 0,6 mg. El efecto de Glimепirida es dosis-dependiente y reproducible. La respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso (reducción de la secreción de insulina) sigue existiendo en presencia de Glimепirida.

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 la Glimепirida 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.

Tratamiento combinado con insulina: en pacientes no controlados adecuadamente con la dosificación máxima de Glimепirida se puede iniciar terapia concomitante con insulina. En dos estudios, la combinación logró igual control metabólico que la insulina por sí sola; sin embargo, se necesitó una dosis promedio de insulina más baja en el caso de terapia combinada.

Metformina

La Metformina es un agente antihiper glucémico que mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2, disminuyendo tanto los niveles basales como postprandiales de glucosa. A diferencia de las sulfonilureas, la Metformina no provoca hipoglucemia ni en sujetos normales ni en pacientes con diabetes tipo 2 (excepto en circunstancias especiales - Ver Precauciones-) como tampoco causa hiperinsulinemia.

a) Modo y mecanismo de acción

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la Metformina; no obstante, se sabe que el compuesto actúa de modo distinto a otros antihiper glucemiantes orales. Algunas acciones que podrían explicar su actividad antihiper glucemiante incluyen: disminución de la producción hepática de glucosa, disminución de la absorción intestinal de glucosa y mejora en la sensibilidad periférica a la insulina por incremento de la captación y utilización de glucosa.

FARMACOCINÉTICA

Glimепirida

La ingesta de alimentos no tiene influencia relevante en la absorción. Las concentraciones séricas máximas (C_{max}) 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 "C_{max}" y "AUC" (área bajo la curva "tiempo/concentración", por sus siglas en inglés). El volumen de distribución (aprox. 8,8 litros) de Glimепirida es muy bajo (es igual, de un modo general, al espacio de distribución de albúmina). La Glimепirida se liga a proteínas en más del 99% y tiene bajo clearance (aprox. 48 ml/min.). La vida-media promedio dominante en suero, que es de relevancia para las concentraciones séricas bajo condiciones de múltiples dosis, es de alrededor de 5 a 8 horas. Se notaron vidas-media apenas un poco más largas después de dosis altas.

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N° Página 3 de 17



7184



Después de una dosis simple de Glimepirida radiomarcada, se recobró el 58% de la radioactividad 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, cuya principal enzima es el CYP2C9), ambos en orina y heces: el "hidroxi" derivado y el "carboxi" derivado. Después de administración oral de Glimepirida, las vidas-media terminales de estos 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 del 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.

No se sabe si la Glimepirida es dializable.

La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos después de cirugía de conducto biliar fue similar a la observada en personas sanas.

En animales, la Glimepirida se excreta en la leche materna.

Metformina

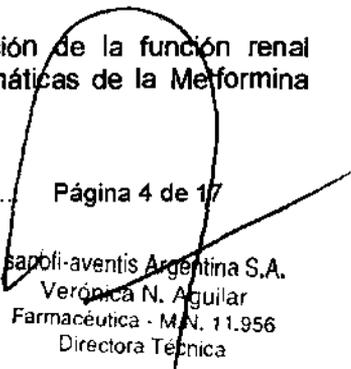
La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 500 mg de Metformina administrada en ayunas fue de aproximadamente 50-60%. Estudios en los cuales se utilizaron dosis orales únicas de 500 a 1500 mg y 850 a 2550 mg de Metformina, indicaron ausencia de proporcionalidad de biodisponibilidad en relación a la dosis, lo cual sería debido más a disminución de la absorción que a alteración en la eliminación. Los alimentos disminuyen la magnitud y retardan la absorción de Metformina, tal como lo evidencia una disminución de aproximadamente el 40% en los niveles plasmáticos pico, una reducción de alrededor del 25% en la AUC y un retardo de unos 45 minutos en el tiempo a la concentración plasmática pico luego de la administración de una dosis única de 850 mg de Metformina acompañando a la comida, comparando con los mismos parámetros para igual dosis en condiciones de ayuno. La traducción clínica de estas alteraciones no es conocida. El volumen aparente de distribución de la Metformina, luego de una dosis única de 850 mg fue de 654 ± 358 L. La Metformina prácticamente no se combina con las proteínas plasmáticas y puede ser ubicada dentro de eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. Siguiendo dosis y esquemas posológicos habituales, los niveles plasmáticos de equilibrio (steady-state) se alcanzan en 24-48 horas y son generalmente <1 ug/mL. Durante ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos de Metformina no excedieron los 5 ug/mL. La Metformina se excreta sin metabolizar en orina (no se han identificado metabolitos en humanos). Asimismo no sigue metabolismo hepático ni excreción biliar. El clearance renal es aproximadamente 3,5 veces mayor que el de creatinina lo que indica que la secreción tubular sería la principal vía de eliminación de Metformina. Luego de la administración oral, aproximadamente el 90% de la droga absorbida se elimina por vía renal dentro de las primeras 24 horas, su vida media de eliminación es de alrededor de 6.2 horas. La vida media de eliminación hemática es de aproximadamente 17.6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocitaria podría ser un compartimiento de distribución.

Poblaciones especiales:

- a. Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con disminución de la función renal (basado en clearance de creatinina), las concentraciones plasmáticas de la Metformina

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N° Página 4 de 17


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



SANOFI

- aumentan y su vida media hemática se prolonga; asimismo su clearance renal disminuye en función del clearance de creatinina (Ver Contraindicaciones y Advertencias)
- Insuficiencia hepática: no se han conducido estudios farmacocinéticos de Metformina en pacientes con insuficiencia hepática.
 - Ancianos: los datos limitados de estudios farmacocinéticos controlados de Metformina en ancianos sanos sugieren que el clearance plasmático total disminuye, la vida media aumenta y la $C_{máx}$ aumenta en comparación con valores de adultos sanos. De estos datos podría inferirse que las modificaciones farmacocinéticas de la Metformina en relación con la edad podrían obedecer a cambios en la función renal.
 - Niños: luego de la administración de una dosis oral única de 500 mg de Metformina acompañando a los alimentos, el promedio de $C_{máx}$ y AUC difirieron en menos de un 5% en pacientes diabéticos tipo 2 con edades comprendidas entre 12 y 16 años; de las correspondientes a adultos sanos de entre 20 a 45 años de edad apareados por sexo y edad, todos ellos con función renal normal.
 - Sexo: los parámetros farmacocinéticos de la Metformina no difieren significativamente entre sujetos sanos y pacientes con diabetes tipo 2 de acuerdo al sexo (hombres = 19, mujeres = 16). De un modo semejante, en pacientes con diabetes tipo 2, el efecto antihiper glucémico de la Metformina fue comparable entre hombres y mujeres.
 - Etnia: No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos de Metformina en relación con la raza. En ensayos clínicos controlados, el efecto antihiper glucémico de la Metformina fue comparable en población blanca (n=249) e hispana (n=24).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosificación de drogas antidiabéticas debería ser individualizada por el médico tratante en función de las características del paciente y del nivel de glucosa en sangre.

Generalmente, se debería recomendar el inicio del tratamiento con la menor dosis efectiva, seguida de aumento de la dosis, dependiendo de los niveles de glucosa en sangre del paciente. Para esto debería ser realizado un monitoreo adecuado de los niveles de glucosa en sangre y orina. Además, se recomienda realizar regularmente la determinación de hemoglobina glicosilada.

Amaryl® debería ser administrado una o dos veces por día antes o durante las comidas. Cuando se realiza el cambio de una terapia combinada de Glimepirida más Metformina en comprimidos separados, por Amaryl®, éste debería ser administrado sobre la base de la dosis actualmente ingerida.

El olvido de la ingesta de una dosis nunca debe ser corregido incrementando la dosis siguiente. Las medidas para solucionar errores (especialmente olvido de una dosis, saltar una comida o cuando la dosis no puede ingerirse en el horario prescripto) **deben ser acordadas de antemano entre médico y paciente.**

• **Distribución de las dosis**

Se recomienda ingerir esta dosis inmediatamente antes de un desayuno sustancioso o, si no se desayuna, inmediatamente antes de la primera comida principal.

Es muy importante no saltar comidas una vez que se ha tomado Amaryl®.

Los requerimientos de Amaryl® podrían caer (a medida que avanza el tratamiento) debido a que un mejoramiento en el control de la diabetes está (por sí mismo) asociado con sensibilidad más alta a la insulina. Por lo tanto, debe considerarse oportunamente la reducción de la dosis o la suspensión de Amaryl® para evitar hipoglucemia.

También debe considerarse corrección de la dosificación cada vez que:

- cambie el peso corporal del paciente

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N° Página 5 de 17



- cambie el estilo de vida del paciente
- aparezcan otros factores que causen aumento de la susceptibilidad a la hipo- o a la hiperglucemia (ver "Precauciones").
- **Poblaciones especiales: insuficientes renales**

Glimepirida: la información disponible respecto de su uso en pacientes con insuficiencia renal es limitada. Los pacientes con deterioro de la función renal pueden ser más sensibles al efecto reductor del azúcar de Glimepirida (Ver "Farmacocinética").

Metformina: en pacientes con deficiencia de la función renal (basado en la medida del clearance de creatinina), la vida media de la Metformina esta prolongada y el clearance renal esta disminuido en proporción a la disminución del clearance de creatinina. (Ver Advertencias).

Titulación:

La dosis diaria debe ajustarse en incrementos de un único comprimido, correspondiente a la dosis más baja (en caso de que varias dosis estén disponibles).

- **Duración del tratamiento**

El tratamiento con Amaryl®M es habitualmente una terapia de larga duración.

CONTRAINDICACIONES

Glimepirida

- En pacientes con hipersensibilidad a Glimepirida, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Durante embarazo o lactancia.

No hay experiencia respecto del uso de Glimepirida en pacientes con deterioro severo de la función hepática o en diálisis. En pacientes con deterioro severo de la función hepática se indica la sustitución por insulina, especialmente para alcanzar control metabólico óptimo.

Metformina

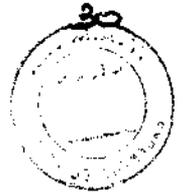
La Metformina está contraindicada en los siguientes casos:

- Pacientes con enfermedad o disfunción renal (sugerido por niveles de creatinina sérica de $>135 \mu\text{mol/L}$ en hombres y $>110 \mu\text{mol/L}$ en mujeres, o valores anormales de clearance de creatinina) la cual puede deberse a otras condiciones tales como shock, infarto agudo de miocardio y/o septicemia (Ver "Precauciones y Advertencias")
- Pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 que hayan experimentado falla completa a la terapia con sulfonilureas
- Insuficiencia cardíaca congestiva que requiera tratamiento farmacológico; antecedentes de compromiso severo de la función cardiovascular (p. ej.: infarto de miocardio, shock).
- Enfermedad vascular periférica severa
- Antecedentes de trastornos asociados con acidosis láctica como alcoholismo, insuficiencia respiratoria (aguda o crónica), shock o cualquier otra condición determinante de hipoxemia.
- Severa restricción dietaria ($<1000 \text{ kcal/día}$ o 4200 kJ/día)
- Deshidratación
- Antecedentes de hipersensibilidad a la Metformina o a cualquiera de los integrantes de la fórmula.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma. La cetoacidosis diabética debería ser tratada con insulina.
- Insuficiencia hepática.
- Embarazo y lactancia, salvo expresa indicación médica en contrario.

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N° Página 6 de 17



7184



La administración de Amaryl®M debería ser temporariamente discontinuada si el paciente va a ser sometido a estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste, en tales circunstancias podría precipitarse una alteración aguda de la función renal. (Ver "Precauciones")

ADVERTENCIAS

Glimepirida

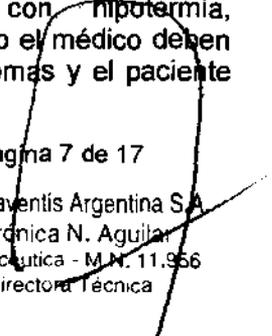
En situaciones excepcionalmente estresantes (por ej. trauma, cirugía, infecciones febriles) podría deteriorarse la regulación de la glucosa sanguínea y podría ser necesario un cambio temporario a insulina para mantener buen control metabólico.

Metformina

Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero potencialmente fatal, que puede ocurrir por acumulación de Metformina durante su empleo. Cuando se produce, su tasa de mortalidad puede llegar al 50%. La acidosis láctica también puede ser consecuencia de varias situaciones fisiopatológicas que incluyen a la diabetes mellitus y toda vez que exista hipoperfusión y/o hipoxemia tisular significativa. La acidosis láctica se caracteriza por niveles de lactato hemático elevados (>5 mmol/L), descenso del pH hemático, trastornos hidroelectrolíticos con aumento de la reserva de aniones y de la relación lactato/piruvato. Cuando la Metformina está relacionada con un caso de acidosis láctica, generalmente sus niveles plasmáticos son >5 µg/mL. La incidencia reportada de acidosis láctica en pacientes bajo tratamiento con Metformina es muy baja (alrededor de 0.03 casos/1000 pacientes-año; con aproximadamente 0.015 casos fatales/1000 pacientes-año). Los casos reportados han correspondido primariamente a pacientes diabéticos con insuficiencia renal marcada, incluyendo aquellos con enfermedad renal intrínseca e hipoperfusión renal, a menudo asociados con múltiples trastornos médico/quirúrgicos en pacientes polimedicados. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con fallo cardíaco agudo e inestable quienes se encuentran en riesgo de hipoperfusión/hipoxemia se encuentran en mayor riesgo de sufrir acidosis láctica. El riesgo de acidosis láctica se incrementa en relación al grado de insuficiencia renal y la edad del paciente. En consecuencia, el riesgo de esa eventualidad podría ser considerablemente reducido mediante el monitoreo regular y sistemático de la función renal en pacientes bajo tratamiento con Metformina y la administración del fármaco a la menor dosis posible. Ya que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica; no debería administrarse Amaryl®M a pacientes de más de 80 años de edad, a menos que el clearance de creatinina demuestre que la función renal no se encuentra comprometida. Además, debería suspenderse inmediatamente la administración de Amaryl®M ante la eventualidad de cualquier condición asociada con hipoxemia, deshidratación y/o sepsis. Debido a que la insuficiencia hepática puede disminuir significativamente la capacidad del organismo para aclarar lactato, la Metformina debería evitarse en pacientes con evidencia de enfermedad hepática. Los pacientes deberían ser advertidos respecto a los riesgos del consumo de alcohol cuando se encuentren recibiendo Metformina ya que éste potencia los efectos de la Metformina sobre el metabolismo del lactato. Además, Amaryl®M debería ser temporariamente discontinuado con anterioridad a la realización de estudios radiológicos que conlleven la administración intravascular de sustancias de contraste o cualquier intervención quirúrgica (Ver "Precauciones"). El comienzo de la acidosis láctica a menudo suele ser sutil y estar acompañado de síntomas inespecíficos tales como malestar, mialgias, distress respiratorio, somnolencia, molestia abdominal. Puede estar asociado con hipotermia, hipotensión y bradiarritmias con marcada acidosis. Tanto el paciente como el médico deben estar advertidos sobre la posible importancia del desarrollo de tales síntomas y el paciente

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N° Página 7 de 17

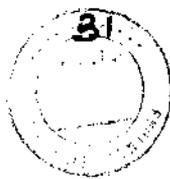

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilera
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



SANOFI

7184



debería comunicar inmediatamente al médico ante la aparición de tales síntomas (Ver "Precauciones"). La administración de Amaryk[®]M deberá ser inmediatamente interrumpida hasta que el cuadro clínico se esclarezca. La determinación de electrolitos, cetonas, glucemia y de ser necesario, pH, lactato hemático y nivel de Metformina pueden resultar de utilidad. Una vez que el paciente se haya estabilizado, en cualquier nivel de dosis de Metformina, los trastornos gastrointestinales que suelen ser comunes al inicio de la terapia, es raro que puedan deberse a la administración de Amaryk[®]M y ellos podrían deberse a acidosis láctica o a otros procesos severos. Niveles de lactato venoso en ayunas por encima de valores normales pero inferiores a 5 mmol/L en pacientes que se encuentren recibiendo Metformina no necesariamente indican el desarrollo de una acidosis láctica inminente y podrían reflejar otras circunstancias tales como la falta de control de la diabetes, actividad física excesiva, obesidad o problemas técnicos con el manejo de la muestra (Ver "Precauciones"). La acidosis láctica debería ser sospechada en cualquier paciente diabético con acidosis sin evidencia de cetoacidosis (cetonuria y cetonemia). La acidosis láctica constituye una emergencia médica y debe ser tratada en medio hospitalario. En pacientes con acidosis láctica bajo tratamiento con Amaryk[®]M, el compuesto debería ser inmediatamente suspendido e instituir prontamente medidas de apoyo adecuadas. Ya que la Metformina es dializable (con un clearance de hasta 170 ml/min en condiciones hemodinámicas adecuadas) se recomienda iniciar prontamente hemodiálisis para corregir la acidosis y remover la Metformina eventualmente acumulada. Tal manejo a menudo da como resultado la pronta reversión de los síntomas y la recuperación. (Ver "Contraindicaciones y Precauciones")

PRECAUCIONES

Glimepirida

En las semanas iniciales de tratamiento, el riesgo de hipoglucemia podría estar incrementado y necesitar control especialmente cuidadoso.

Los factores que favorecen hipoglucemia son:

- renuencia o (más comúnmente en pacientes mayores) incapacidad de cooperación
- alimentación deficiente, horarios irregulares de comida o saltar comidas
- desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos
- alteración de la dieta
- consumo de alcohol, especialmente cuando se combina con omisión de comidas
- función renal deficiente
- deterioro severo de la función hepática
- sobredosis de Glimepirida
- ciertas alteraciones no compensadas del sistema endócrino que afecten el metabolismo de carbohidratos o la contrarregulación de la hipoglucemia (como, por ejemplo, desórdenes de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal)
- administración concomitante con algunos medicamentos (ver "Interacciones")
- tratamiento con Glimepirida cuando no corresponde a ninguna indicación

Podría ser necesario ajustar la dosificación de Amaryk[®]M o el tratamiento integral si están presentes estos factores de riesgo de hipoglucemia. Esto también se aplica cada vez que se presente alguna enfermedad o que cambie el estilo de vida del paciente.

Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contrarregulación adrenérgica del cuerpo (ver "Reacciones adversas") podrían ser más suaves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente en ancianos, cuando existe neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo tratamiento concomitante con betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas.

Casi siempre la hipoglucemia puede ser rápidamente controlada con la inmediata ingesta de carbohidratos (glucosa o azúcar). Se sabe (por otras sulfonilureas) que, a pesar de

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N°

Página 8 de 17



7184



contramedidas inicialmente exitosas, la hipoglucemia puede recurrir. Por lo tanto, los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control.

La hipoglucemia severa además requiere tratamiento inmediato y posterior seguimiento con un médico, también -en ciertas circunstancias- con internación del paciente.

El alerta y las reacciones podrían estar deteriorados debido a hipo- o hiperglucemia, especialmente al principio del tratamiento, cuando este se modifica o cuando Amaryl®M no es ingerido regularmente. Esto podría, por ejemplo, afectar la capacidad para conducir o para operar maquinarias.

El tratamiento con sulfonilureas de pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatasa puede desencadenar una anemia hemolítica. Dado que glimepirida pertenece a la clase de agentes sulfonilureicos, se debe tener precaución en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfatasa y una alternativa distinta a las sulfonilureas debiera ser considerada.

Metformina

Estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste radiológico (p. ej.: urograma excretor, colangiografía intravenosa, tomografía computada, etc.): el empleo de sustancias de contraste iodadas que pueden alterar en forma aguda la función renal se ha relacionado con acidosis láctica en pacientes bajo tratamiento con Metformina (Ver "Contraindicaciones"). En consecuencia, en aquellos pacientes en que dichos estudios se hallen planificados, debería interrumpirse la administración de Amaryl®M al menos 48 horas antes de realizar los mismos y esperar igual lapso antes de reinstaurar la administración de Amaryl®M luego de verificar el buen funcionamiento renal.

Estados hipóxicos: el shock de cualquier causa, insuficiencia cardíaca congestiva aguda, infarto agudo de miocardio y otras condiciones caracterizadas por hipoxemia, se han correlacionado con acidosis láctica y pueden además ser causa de hiperazoemia prerrenal. De presentarse alguno de esos cuadros, la administración de Amaryl®M deberá ser suspendida de inmediato.

Procedimientos quirúrgicos: la administración de Amaryl®M debería ser suspendida 48 horas antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico que requiera anestesia general (excepto procedimientos menores no asociados con la restricción de la ingesta de alimentos y agua). Asimismo, el tratamiento no debería reinstaurarse hasta que se recupere la posibilidad de ingesta oral y se verifique el normal funcionamiento renal.

Ingesta de alcohol: el alcohol puede potenciar la actividad de la Metformina sobre el metabolismo del lactato. Los pacientes deberán ser advertidos sobre las eventuales consecuencias del consumo agudo o crónico de alcohol mientras se encuentren bajo tratamiento con Amaryl®M. Como norma general, debería evitarse la ingesta de alcohol mientras el paciente se encuentre recibiendo Metformina.

Alteración de la función hepática: ya que la alteración del funcionamiento hepático se ha asociado en ocasiones con acidosis láctica, la administración de Metformina debería evitarse en individuos con evidencia clínica o de laboratorio de afección hepática.

Función renal: ya que la metformina se excreta por el riñón, los niveles séricos de creatinina deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, con regularidad:

- por lo menos una vez al año en pacientes con función renal normal,
- por lo menos dos a cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica en el límite de lo normal y en sujetos de edad avanzada.

Disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que la función renal puede estar alterada, por ejemplo, al iniciar la terapia antihipertensiva o terapia diurética y al iniciar el tratamiento con un AINE.



Z184



Niveles de vitamina B₁₂: la Metformina puede disminuir los niveles de vitamina B₁₂ en aproximadamente el 7% de los pacientes bajo tratamiento, sin evidencia clínica de anemia. Esto probablemente obedecería a disminución de la absorción de vitamina B₁₂. Tal alteración es rápidamente reversible tras la suspensión del tratamiento o la administración de vitamina B₁₂. Se recomienda control frecuente de los índices hemáticos. Ciertos individuos como aquellos con trastornos de la absorción de vitamina B₁₂ o calcio parecen estar más predispuestos al desarrollo de valores subnormales de vitamina B₁₂. En tales pacientes se sugiere controles cada 2 a 3 años de los niveles de vitamina B₁₂.

Cambios en el cuadro clínico de diabéticos tipo 2 previamente bien controlados: en pacientes que desarrollen anomalías clínicas o de laboratorio (particularmente aquellas mal definidas o inespecíficas) deberían ser evaluados en búsqueda de cetoacidosis o acidosis láctica. Si se verificara la existencia de acidosis, la administración de Amaryl®M deberá ser inmediatamente suspendida al tiempo que se inicia el tratamiento adecuado (Ver "Advertencias").

Hipoglucemia: habitualmente no se presenta hipoglucemia en pacientes que se encuentren recibiendo Metformina sola; pero la misma puede ocurrir cuando la ingesta calórica es inadecuada, cuando el nivel de actividad física supera el aporte energético o con el empleo concomitante de otros agentes hipoglucemiantes (sulfonilureas, insulina) o etanol. Los ancianos, debilitados, o alcohólicos son particularmente vulnerables al desarrollo de hipoglucemia. El cuadro puede ser difícil de reconocer en ancianos y en quienes se encuentren bajo tratamiento con β -bloqueantes.

Pérdida del control glucémico: puede ocurrir en pacientes estabilizados cuando son sometidos a situaciones de stress tales como fiebre, traumatismos, infección, cirugía y alteraciones emocionales. En tales circunstancias, puede ser necesario suspender Amaryl®M y administrar temporalmente insulina para corregir el cuadro; luego de superada la situación desencadenante puede reinstituirse el tratamiento con Amaryl®M. La capacidad de los hipoglucemiantes orales de controlar los valores glucémicos puede disminuir en algunos pacientes a lo largo del tiempo; tal circunstancia se conoce como fallo secundario. De producirse dicha eventualidad debería considerarse la modificación del esquema de tratamiento incluyendo la posibilidad de insulinización.

Otras precauciones:

- Todos los pacientes deben continuar su dieta con una distribución regular de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar su dieta baja en calorías.
- Las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes deben realizarse con regularidad.

INTERACCIONES

Glimepirida

Las interacciones que a continuación se detallan se basan en la experiencia obtenida con Amaryl® o con otras sulfonilureas.

- La Glimepirida se metaboliza a través del citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Tener en cuenta este hecho al administrar Amaryl®M conjuntamente con inductores (por ej. rifampicina) o inhibidores (por ej. fluconazol) del CYP2C9.
- Puede ocurrir **potenciación** del efecto hipoglucemiante y por lo tanto, en algunos casos, podría presentarse hipoglucemia cuando se ingiere junto con alguna de las siguientes drogas: insulina u otros antidiabéticos orales, Inhibidores de la ECA, esteroides anabólicos u hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, guanetidina, ifosfamida, inhibidores de la MAO, miconazol, fluconazol, ácido para-aminosalicílico, pentoxifilina (en

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N°

Página 10 de 17
sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



SANOFI

dosis parenterales altas), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfpirazona, antibióticos sulfonamídicos, tetraciclinas, tritocualina, trofosfamida.

- Podría ocurrir **debilitamiento** del efecto antidiabético y así aumentar el nivel sanguíneo de glucosa cuando se ingiere junto con alguna de las siguientes drogas: acetazolamida, barbituratos, corticoesteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos, glucagón, laxantes (después de uso prolongado), ácido nicotínico (en dosis altas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas.
- Tanto la **potenciación como el debilitamiento** del efecto antidiabético podrían aparecer como consecuencia de los antagonistas de los receptores H₂, betabloqueantes, clonidina y reserpina.
- Bajo la influencia de drogas simpaticolíticas tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, podrían estar reducidos o ausentes los signos de contrarregulación adrenérgica a la hipoglucemia.
- Tanto el consumo agudo como crónico de alcohol podrían potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de Amaryl® en forma impredecible.
- El efecto de los derivados cumarínicos podría verse potenciado o debilitado.

Metformina

Alcohol: Aumento del riesgo de acidosis láctica en intoxicación alcohólica aguda, especialmente en el caso de:

- ayuno o desnutrición,
- insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol.

Productos de contraste yodados: La administración intravascular de agentes de contraste yodados puede producir insuficiencia renal, lo que resulta en una acumulación de metformina y en riesgo de acidosis láctica.

La metformina debe suspenderse antes de, o en el momento de la prueba y no debe reanudarse hasta 48 horas después, y sólo luego de que la función renal haya sido reevaluada y se encuentre normal (ver "Precauciones").

Gliburida: se observaron disminuciones en la AUC y C_{max} de la sulfa aunque no se conoce en profundidad el correlato clínico de dicha interacción.

Furosemida: en agudo, la furosemida incrementó los niveles plasmáticos y C_{max} de la Metformina un 22% y la AUC un 15%, sin cambio significativo en el clearance renal de Metformina. La Metformina disminuyó la C_{max} y la AUC de la furosemida un 31% y 12% respectivamente; asimismo disminuyó la vida media terminal de la furosemida alrededor del 32% sin modificación significativa del clearance renal del diurético.

Nifedipina: en agudo la coadministración de nifedipina incrementó la C_{max} y AUC de la Metformina un 20% y 9% respectivamente sin modificación del T_{max} y la vida media.

Drogas catiónicas: que se excretan por el sistema de transporte tubular renal como: amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, cimetidina, triamtereno, trimetoprima, o vancomicina, teóricamente tienen el potencial de competir con la Metformina por el sistema de transporte tubular. Tal interacción entre Metformina y cimetidina ha sido observada tras dosis única en voluntarios sanos con aumentos de hasta un 60% en los niveles plasmáticos pico de la Metformina y un 40% de aumento en la concentración en sangre total y AUC del hipoglucemiante. La Metformina no modificó los parámetros farmacocinéticos de la cimetidina. Aunque la posibilidad de tales interacciones (con excepción de la cimetidina) continúan siendo teóricas se recomienda especial precaución cuando se



SANOFI

coadministre Metformina con drogas que puedan competir por el sistema de excreción renal de la misma.

Otras: ciertas drogas tienden a inducir hiperglucemia y pueden alterar el control glucémico. Las mismas incluyen tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, antagonistas del calcio e isoniazida. Cuando las mismas deban coadministrarse con Metformina se recomienda control estricto de los niveles de glucemia. Si la coadministración se interrumpe debe preverse la posibilidad de hipoglucemia. En voluntarios sanos la Metformina no alteró los parámetros farmacocinéticos de compuestos como el propranolol y el ibuprofeno. La Metformina casi no se combina con las proteínas plasmáticas; en consecuencia, es poco probable que modifique los parámetros farmacocinéticos de drogas con alta ligadura a proteínas plasmáticas como salicilatos sulfas, cloramfenicol y probenecid. Lo contrario puede suceder con fármacos de alta ligadura proteica como las sulfonilureas.

Ciertas drogas como los antiinflamatorios no esteroideos (p. ej.: salicilatos, pirazonas, etc.); inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), tetraciclinas, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), ciprofibrato, ciclofosfamida y sus derivados pueden potenciar la acción de la Metformina.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Glimepirida

No ingerir Amaryl®M durante el embarazo, ya que hay riesgo de daño para el feto. La paciente debe cambiar a insulina durante la gestación. Las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben informárselo a su médico. En estas pacientes se recomienda pasar a insulina. Las mujeres que amamantan no deben ingerir Amaryl®M (previniendo la posible excreción de la droga con la leche materna). La paciente debe cambiar a insulina o dejar de amamantar.

Metformina

No existen estudios controlados suficientes en mujeres embarazadas. La Metformina no fue teratogénica en ratas en dosis de hasta 600 mg/kg/día (de 2 a 6 veces superior a las humanas máximas). Los estudios en animales no muestran efectos dafinos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal.

Cuando la paciente esté planeando quedar embarazada y durante el embarazo, la diabetes no debe ser tratada con metformina, sino que debe utilizarse insulina para mantener los niveles de glucosa en sangre lo más cerca posible de lo normal con el fin de disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con niveles anormales de glucosa en sangre.

Estudios en ratas evidenciaron que la Metformina se excreta en leche materna a concentraciones similares a las plasmáticas. En ausencia de información clínica suficiente, la Metformina no debería administrarse durante el embarazo y la lactancia a excepción de indicación expresa del médico tratante.

TOXICIDAD CRÓNICA

Glimepirida

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 bovino e investigaciones en ratas no demostraron ningún potencial cataratogénico o co-cataratogénico.

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N° Página 12 de 17



SANOFI

CARCINOGENESIS, TERATOGENICIDAD Y TRASTORNOS DE LA FERTILIDAD

Glimepirida

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. Glimepirida no mostró ningún efecto mutagénico o genotóxico. La administración en ratas no reveló ningún efecto sobre la fertilidad, el embarazo o el parto. Los 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 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.

Glimepirida no tuvo efectos reconocibles sobre la crianza, el desarrollo físico, el comportamiento funcional y de aprendizaje, la memoria o la fertilidad de la progenie.

Glimepirida 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 sustancia-específicos.

Metformina

La Metformina no evidenció potencial teratogénico en ratas, asimismo no hay evidencia de efecto carcinogénico ni mutagénico.

INSUFICIENTES RENALES.

Glimepirida

Ver "Características Farmacológicas/Propiedades", "Posología/Dosificación-Forma de administración" y "Contraindicaciones".

Metformina

Monitoreo de la función renal: la Metformina se excreta significativamente a través de riñones y el grado de riesgo de acumulación de la misma y acidosis láctica se incrementa con el grado de compromiso de la función renal. En consecuencia, los pacientes con niveles séricos de creatinina por arriba de límites normales de acuerdo a edad no debieran recibir Metformina. En pacientes de edad avanzada, la dosis de Metformina debería ser cuidadosamente titulada a la menor efectiva para un adecuado control glucémico, ya que los individuos de edad avanzada pueden presentar deterioro de la función renal. En gerontes (≥ 80 años de edad), la función renal debería ser regularmente monitoreada mientras se encuentren recibiendo Metformina y debería mantenerse la mínima dosis útil. (Ver "Advertencias y Posología y Forma de Administración"). Antes de iniciar un tratamiento con metformina y al menos una vez al año a partir de entonces, debe verificarse el funcionamiento renal. En pacientes en quienes se anticipa el deterioro de la función renal el monitoreo de la misma deberá ser más frecuente. La administración de Amaryl[®] debería interrumpirse ante la evidencia de alteración de la función renal.

Uso concomitante de medicaciones que puedan afectar la función renal o la eliminación de Metformina: el uso concomitante de medicación/es que puedan afectar la función renal, resultar en cambios hemodinámicos significativos o interfieran con la eliminación de la

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N° Página 13 de 17



SANOFI

7184



Metformina, tales como drogas catiónicas que son eliminadas por secreción tubular renal (Ver "Precauciones e Interacciones") debería efectuarse con precaución

Uso PEDIÁTRICO

Glimepirida

No se han establecido la seguridad y eficacia de su empleo en niños.

Metformina

No existe evidencia clínica suficiente respecto a eficacia y seguridad de la Metformina en pacientes diabéticos tipo 2 menores de 10 años.

POBLACIÓN GERONTE

No existe evidencia clínica suficiente respecto a la eficacia y seguridad del empleo de Metformina en pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 65 años de edad. Adicionalmente debe tenerse presente la posibilidad de disminución de la función renal en dicho rango etario con el aumento del riesgo de acumulación de Metformina (Ver "Precauciones", "Advertencias" y "Reacciones Adversas").

REACCIONES ADVERSAS

Glimepirida

Trastornos del metabolismo y nutricionales: puede presentarse hipoglucemia como consecuencia de la acción reductora del nivel de glucosa sanguínea de Glimepirida y podría ser de duración prolongada (según lo que se conoce de otras sulfonilureas).

Los posibles síntomas de hipoglucemia son cefaleas, hambre voraz, náuseas, vómitos, laxitud, modorra, sueño desordenado, desasosiego, agresividad, deficiencia en la concentración, alerta y reacción, depresión, confusión, dificultad al hablar, afasia, desórdenes visuales, temblor, paresia, disturbios en los sentidos, vértigo, desamparo, pérdida del control personal, delirio, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia hasta incluyendo estado de coma, respiración superficial y bradicardia. Además, podrían presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas. El cuadro clínico de un ataque hipoglucémico severo puede parecerse al de un stroke. Los síntomas de hipoglucemia casi siempre desaparecen cuando esta se corrige.

Trastornos oculares: especialmente al comienzo del tratamiento, podría haber deficiencia visual temporaria debida al cambio del nivel de azúcar en sangre. La causa es la temporaria alteración de la turgencia, y por lo tanto del índice de refracción de los cristalinos (todo esto dependiendo del nivel sanguíneo de glucosa).

Trastornos gastrointestinales: pueden presentarse, ocasionalmente, síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, sensación de presión o plenitud en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea. En casos aislados, podría presentarse hepatitis, elevación de las enzimas hepáticas y/o colestasis e ictericia que pueden progresar a una insuficiencia hepática con riesgo de muerte pero puede revertirse tras la discontinuación de la glimepirida.

Trastornos del sistema sanguíneo y del sistema linfático: podría haber cambios en el esquema sanguíneo. Estos cambios pueden incluir raramente trombocitopenia y en casos aislados leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis o pancitopenia. Se han reportado casos de trombocitopenia grave con recuento de plaquetas inferior a 10000/ μ l, y púrpura trombocitopénica en la experiencia post-comercialización (frecuencia desconocida).



SANOFI

7184



Otras reacciones adversas: ocasionalmente podrían presentarse reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, por ej.: picazón, urticaria o rash. Tales reacciones moderadas podrían desarrollar a reacciones serias con disnea y caída de la presión sanguínea, llegando algunas veces hasta el shock. Por lo tanto, en caso de urticaria, se debe llamar al médico inmediatamente.

En casos aislados, pueden aparecer disminución de la concentración del sodio sérico y vasculitis alérgica o hipersensibilidad de la piel a la luz.

Metformina

Los eventos adversos que se presentaron con una frecuencia $\geq 5\%$ en 430 pacientes que recibieron Metformina aparecen en la siguiente tabla:

Tipo	Metformina (N=430)	
	n	(%)
Daño accidental	24	(5.6)
Cefalea	22	(5.1)
Infección	90	(20.9)
Diarrea	51	(11.9)
Dispepsia	22	(5.1)
Náuseas	32	(7.4)
Rinitis	24	(5.6)

Los síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito ($> 10\%$) son muy comunes: estos ocurren con mayor frecuencia durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos.

Para prevenir estos síntomas gastrointestinales, se recomienda administrar la metformina en 2 ó 3 dosis diarias durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- Sabor metálico (3%) (común).
- Leve eritema se ha reportado en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de tales efectos es considerada como muy raros ($<0,01\%$).
- Una disminución de la absorción de vitamina B12 con reducción de los niveles séricos se ha observado en los pacientes que se encuentran en un tratamiento a largo plazo con metformina y en general parece no tener importancia clínica ($<0,01\%$).
- Acidosis láctica (0,03 casos/1.000 pacientes-año) (muy rara) (véase "Advertencias").

En ensayos clínicos controlados la tasa de discontinuación debida a eventos adversos fue del 4.9% de los pacientes.

SOBREDOSIFICACIÓN

Glimepirida

Signos y síntomas

Tanto la sobredosificación aguda como un tratamiento prolongado con dosis demasiado altas pueden llevar a hipoglucemia severa, prolongada y con riesgo de vida.

Tratamiento

Tan pronto como se descubre la sobredosificación con Glimepirida se debe avisar a un médico sin demora. El paciente debe recibir inmediatamente azúcar, si es posible como glucosa, a menos que un médico haya ya tomado la responsabilidad de tratar la sobredosificación.


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón



sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilár
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica



SANOFI

Un control cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro. Debe recordarse que la hipoglucemia puede recurrir después de la recuperación inicial.

Algunas veces es necesaria la internación, aunque sea como medida precautoria. Las sobredosificaciones significativas y las reacciones severas con signos tales como pérdida de la conciencia y otros desórdenes neurológicos serios son emergencias médicas y requieren inmediato tratamiento e internación. Si, por ejemplo, el paciente está inconsciente se sugiere administrar (por vía intravenosa) una inyección de solución concentrada de glucosa (para adultos: empezar con 40 ml de solución al 20%, entre otras posibilidades). Alternativamente en adultos, puede considerarse la administración de glucagón (por ej. en dosis de 0,5 a 1 mg, intravenosa, subcutánea o intramuscular).

Cuando se trata la hipoglucemia debida a la ingestión accidental de Glimpirida en lactantes y niños pequeños, la dosis de glucosa a administrar debe ser ajustada cuidadosamente (considerando la posibilidad de producir una hiperglucemia peligrosa) y se debe controlar con el atento monitoreo de la glucosa en sangre.

Los pacientes que hayan ingerido cantidades de Glimpirida que implican riesgo de vida requieren detoxificación (por ej. lavado gástrico y carbón medicinal).

Una vez completado el reemplazo agudo de glucosa, habitualmente es necesario administrar una infusión intravenosa de glucosa en menor concentración para asegurar que la hipoglucemia no recurrirá. El nivel de glucosa en sangre del paciente se debe monitorear cuidadosamente durante 24 horas como mínimo.

Metformina

La hipoglucemia no ha sido asociada a la ingestión de hasta 85 gramos de Metformina, aunque se ha reportado acidosis láctica en tales circunstancias (Ver "Advertencias"). En caso de sobredosificación se recomiendan control de los parámetros vitales y medidas de apoyo sintomático. La Metformina es dializable con un clearance de creatinina de hasta 170 mL/min bajo buenas condiciones hemodinámicas. En consecuencia, la hemodiálisis puede ser útil para remover droga acumulada en pacientes en quienes se sospeche sobredosificación con Metformina.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247

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

Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

PRESENTACIONES

Envases con: 5, 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

Última revisión: CCDS V02_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N°

Página 16 de 17
 Sanofi Aventis Argentina S.A.
 Verónica N. Aguilar
 Farmacéutica - M.N. 11.856
 Directora Técnica



7184



MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: Roemmers S.A.I.C.F., José E. Rodo N° 6376/6464, Ciudad Aut. de Buenos Aires, Argentina

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires - Argentina

Tel.: (011) 4732-5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 54569

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

Última revisión: CCDS V02_Amaryl-M_sav002/Jul12 - Aprobado por Disposición N°


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

