



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-16930146-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-16930146-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GLEMAZ MET / GLIMEPIRIDA – METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GLIMEPIRIDA 2 mg – METFORMINA 1000 mg; GLIMEPIRIDA 4 mg – METFORMINA 1000 mg; aprobado por Certificado N° 56.218.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GLEMAZ MET / GLIMEPIRIDA – METFORMINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GLIMEPIRIDA 2 mg – METFORMINA 1000 mg; GLIMEPIRIDA 4 mg – METFORMINA 1000 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-08525723-APN-DERM#ANMAT ; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-08526932-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.218, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EX-2023-16930146-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

PROYECTO DE PROSPECTO

GLEMAZ® MET 2/1000 - 4/1000

GLIMEPIRIDA 2 mg – METFORMINA 1000 mg

GLIMEPIRIDA 4 mg – METFORMINA 1000 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

- Glemaz Met 2/1000

Cada comprimido recubierto contiene: glimepirida 2 mg; metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 98 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p. 1,4 g, laca recubrimiento color (hpmc - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 34 mg, amarillo ocaso 48 mcg, sacarina sódica 993 mcg, vainillina 60 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.

- Glemaz Met 4/1000

Cada comprimido recubierto contiene: glimepirida 4 mg; metformina clorhidrato 1000 mg.

Excipientes: celulosa microcristalina 96 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p. 1,4 g, laca recubrimiento color (hpmc - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico /cáprico - dióxido de titanio) 33,5 mg, azul brillante 610 mcg, sacarina sódica 979 mcg, vainillina 56 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético.

Agente hipoglucemiante y antihiper glucémico oral. Código ATC: A10BD02

INDICACIONES

Diabetes mellitus (tipo 2) en las siguientes situaciones:

- Cuando el nivel de glucosa no puede controlarse en forma adecuada únicamente con dieta, ejercicio físico o reducción de peso.
- Cuando la monoterapia con glimepirida o metformina no resultara en un nivel adecuado de glucemia.
- En el caso de los pacientes que estén recibiendo glimepirida y metformina en comprimidos individuales y se decida reemplazarlos por la asociación en un único comprimido.

Glemaz® Met puede ser administrado en combinación con antidiabéticos orales no betacitotróficos.

Glemaz® Met puede ser usado junto con insulina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Glimepirida.

a) Modo de acción: la glimepirida disminuye la concentración de glucosa en la 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 bajas dosis de glimepirida a animales y a voluntarios sanos produce la liberación de cantidades más pequeñas de insulina (comparando con glibenclamida). Este hecho señala la existencia de efectos extrapancreáticos de la glimepirida (insulino-sensibilizadores e insulina-miméticos).

Más aún, comparada con otras sulfonilureas, la glimepirida 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 glimepirida 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 glimepirida se une específicamente a la proteína 65kDa ubicada en la membrana de la célula beta. Esta interacción con la proteína ligante determina la probabilidad de que el canal de potasio ATP-sensible pueda abrirse o cerrarse. La glimepirida cierra el canal de potasio. Esto induce la despolarización de la célula beta y resulta en la apertura de los canales de calcio voltaje-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 glimepirida se une y desune a su proteína ligante mucho más rápidamente y, por lo tanto, más frecuentemente que la glibenclamida. Se asume que esta mayor velocidad del intercambio con la proteína ligante, sería 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 glimepirida aumenta la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa (datos en humanos y en animales).

Efecto insulina-mimético: la glimepirida mimetiza la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa y sobre la producción de glucosa hepática.

La captación periférica de glucosa ocurre por su transporte hacia el interior de las células musculares y grasas aumentando el número de moléculas transportadoras de glucosa en las membranas plasmáticas de dichas células. 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 glimepirida inhibe la producción hepática de glucosa aumentando la concentración de fructosa-2,6-bifosfato (que es un inhibidor de la glucogénesis).

Efectos sobre la agregación plaquetaria y sobre la formación de placas ateroscleróticas: la glimepirida 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 glimepirida reduce significativamente la formación de placas ateroscleróticas en animales. El mecanismo no ha sido determinado todavía.

Efectos cardiovasculares: a través de los canales de potasio ATP-sensibles (ver más arriba), las sulfonilureas afectan también el sistema cardiovascular. Comparada con las sulfonilureas convencionales, la glimepirida tiene efecto significativamente menor sobre el sistema cardiovascular (datos en animales). Esto podría ser explicado por la naturaleza específica de su interacción con la proteína ligante del canal de potasio ATP-sensible.

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

No hubo ninguna diferencia significativa en el efecto cuando la droga se administró 30 minutos o inmediatamente antes de la comida. En pacientes diabéticos puede lograrse un 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 glimepirida causa un 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 glimepirida se puede iniciar terapia concomitante con insulina. En

dos estudios, la combinación logró igual control metabólico que la insulina por si 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 como tampoco causa hiperinsulinemia).

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 mejoramiento en la sensibilidad periférica a la insulina por incremento de la captación y utilización de glucosa.

Farmacocinética:

Glimepirida: la ingesta de alimentos no tiene influencia relevante en la absorción. Las concentraciones séricas máximas (Cmax) 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 "Cmax" y "AUC" (área bajo la curva "tiempo/concentración", por sus siglas en inglés). El volumen de distribución (aprox. 8,8 litros) de glimepirida es muy bajo (es igual, de un modo general, al espacio de distribución de albúmina).

La glimepirida se liga a proteínas en más del 99% y tiene bajo clearance (aprox. 48ml/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.

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 luego de una 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 1.500 mg y 850 a 2.550 mg, indicaron ausencia de proporcionalidad de biodisponibilidad en relación a la dosis, lo cual sería debido a disminución de la absorción más que a una 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 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 $654L \pm 358L$. 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 $<1 \text{ ug/mL}$. 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:

- Pacientes con insuficiencia renal: en pacientes con disminución de la función renal (basado en clearance de creatinina), las concentraciones plasmáticas de la metformina aumentan y su vida media hemática se prolonga; asimismo su clearance renal disminuye en función del clearance de creatinina.
- 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_{max} 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 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 Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Se recomienda el inicio del tratamiento con la menor dosis efectiva, seguida de aumento dependiendo de los niveles de glucosa en sangre del paciente.

La dosis es de 1 comprimido 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 Glemaz® Met, 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.

Distribución de las dosis: se recomienda ingerir la dosis inmediatamente antes de un desayuno o inmediatamente antes de la primera comida principal.

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

Los requerimientos de Glemaz® Met podrían disminuir (a medida que avanza el tratamiento).

Por lo tanto, debe considerarse oportunamente la reducción de la dosis o la suspensión de esta medicación para evitar hipoglucemia.

También debe considerarse la corrección de la dosificación cada vez que haya: cambio en el peso del paciente, cambio del estilo de vida y/o aparición de otros factores que causen aumento de la susceptibilidad a la hipo/hiperglucemia.

Poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia renal: la información disponible respecto del 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.

En pacientes con deficiencia de la función renal (basado en la medida del clearance de creatinina), la vida media de la metformina se prolonga y el clearance renal esta disminuido en proporción a la disminución del clearance de creatinina.

Titulación: la dosis diaria debe ajustarse con incrementos de un único comprimido, correspondiente a la dosis más baja.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la metformina, glimepirida, a otras sulfonilureas, a sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes del producto.
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia hepática o pacientes en diálisis.
- Insuficiencia 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).
- Pacientes con 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 (por 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 kcal/día o 4200 kJ/día.
- Deshidratación.
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma.
- Realización de estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste.

ADVERTENCIAS

- 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.
- 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/1.000 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 poli medicados. Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que requieren tratamiento farmacológico, en particular aquellos con fallo cardíaco agudo e inestables, son quienes se encuentran en riesgo de hipoperfusión/hipoxemia y tienen mayor riesgo de sufrir acidosis láctica. El riesgo se incrementa en relación al grado de insuficiencia renal y la edad del paciente. En consecuencia, el riesgo de esa eventualidad podría ser considerablemente menor mediante el monitoreo regular y sistemático de la función renal, y la administración del fármaco a la menor dosis posible.

- No se debe administrar Glemaz® Met 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 Glemaz® Met 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 potencia los efectos sobre el metabolismo del lactato.
- Glemaz® Met 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. El comienzo de la acidosis láctica a menudo suele ser sutil y estar acompañado de síntomas inespecíficos tales como malestar, mialgias, distress respiratorio, somnolencia y 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 debería comunicar inmediatamente al médico la aparición de tales síntomas. La administración de Glemaz® Met deberá ser inmediatamente interrumpida hasta que el cuadro clínico se esclarezca. Los trastornos gastrointestinales que suelen ser comunes al inicio de la terapia 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. 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 Glemaz® Met, 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.

PRECAUCIONES

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

Los factores que favorecen hipoglucemia son: renuencia o (más comúnmente en pacientes mayores) incapacidad de cooperación asociado a una 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 los carbohidratos o la contra regulación de la hipoglucemia (por ej.: desórdenes de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal), administración concomitante con algunos medicamentos, tratamiento con glimepirida cuando no corresponde a ninguna indicación.

Podría ser necesario ajustar la dosificación de Glemaz® Met o el tratamiento íntegro si están presentes estos factores de riesgo de hipoglucemia. Esto también se aplica cada vez que se presente alguna enfermedad o cambio del estilo de vida del paciente.

Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contra regulación adrenérgica del cuerpo podrían ser más leves 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.

La hipoglucemia puede ser rápidamente controlada con la inmediata ingesta de carbohidratos (glucosa o azúcar). Se sabe (por otras sulfonilureas) que, a pesar de las 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 y también en ciertas circunstancias; internación del paciente.

- El alerta y las reacciones podrían estar deteriorados debido a hipo/hiperglucemia, especialmente al principio del tratamiento, cuando éste se modifica o cuando Glemaz® Met no es ingerido regularmente. Esto podría, por ejemplo, afectar la capacidad para conducir o para operar maquinarias.
- El tratamiento con sulfonilureas en 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 estos pacientes y una alternativa distinta a las sulfonilureas debiera ser considerada.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

- Estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste radiológico (por 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. En consecuencia, en aquellos pacientes en que dichos estudios se hallen planificados, se debería interrumpir la administración de Glemaz® Met al menos 48 horas antes de realizar los mismos y esperar igual lapso antes de reinstituir la administración de la medicación 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 Glemaz® Met deberá ser suspendida de inmediato.
- Procedimientos quirúrgicos: la administración de Glemaz® Met 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 reinstituirse 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 Glemaz® Met. Como norma general, debería evitarse la ingesta de alcohol mientras el paciente se encuentre en tratamiento.
- Pacientes con hipotiroidismo: se recomienda un monitoreo regular de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en pacientes con hipotiroidismo.
- 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 y 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 puede ser 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.

- 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 la 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 de los niveles de vitamina.

El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en los niveles séricos de vitamina B12 y desarrollo de neuropatía periférica. Se recomienda el monitoreo del nivel 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 Glemaz® Met deberá ser inmediatamente suspendida al tiempo que se inicia el tratamiento adecuado.
- Hipoglucemia: habitualmente no se presenta hipoglucemia en pacientes que se encuentren recibiendo metformina sola; pero 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 pacientes de edad avanzada, debilitados, o alcohólicos son particularmente vulnerables al desarrollo de hipoglucemia. El cuadro puede ser difícil de reconocer en estos casos y en quienes se encuentren bajo tratamiento con beta-bloqueantes.

Pérdida del control glucémico: puede ocurrir en pacientes cuando son sometidos a situaciones de stress tales como fiebre, traumatismos, infección, cirugía y alteraciones emocionales. En tales circunstancias, puede ser necesario suspender la medicación y administrar temporalmente insulina para corregir el cuadro; luego de superada la situación desencadenante puede reinstituirse el tratamiento con Glemaz® Met. 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.

- 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 MEDICAMENTOSAS

- Fenprocumona: la metformina puede disminuir el efecto anticoagulante de la fenprocumona. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho del RIN.
- Levotiroxina: la levotiroxina puede reducir el efecto hipoglucémico de la metformina. Se recomienda el monitoreo de los niveles de glucosa en sangre, especialmente cuando se inicia o se suspende la terapia de la hormona tiroidea, y de ser necesario, la dosis de metformina se debe ajustar.
- La glimepirida se metaboliza a través del citocromo P450 2C9 (CYP2C9): tener en cuenta este hecho al administrar Glemaz® Met conjuntamente con inductores (por ej.: rifampicina) o inhibidores (por ej.: fluconazol) del CYP2C9.
- Puede ocurrir potenciación del efecto hipoglucemiante cuando se ingiere junto con alguna de los siguientes medicamentos: 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, fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfonpirazona, 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 los siguientes medicamentos: acetazolamida, barbituratos, corticoesteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos, glucagón, laxantes, ácido nicotínico, 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.
- Con el uso de medicamentos simpaticolíticos tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina, podrían estar reducidos o ausentes los signos de contra regulación adrenérgica a la hipoglucemia.
- El efecto de los derivados cumarínicos podría verse potenciado o debilitado.

- Secuestrador de ácidos biliares: colesevelam se une a la glimepirida y reduce su absorción en el tracto gastrointestinal. No se observó ninguna interacción cuando glimepirida fue administrada al menos 4 horas antes de colesevelam.
- 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 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.
- Gliburida: se observaron disminuciones en la AUC y Cmax de la sulfa aunque no se conoce en profundidad el correlato clínico de dicha interacción.
- Furosemida: incrementó los niveles plasmáticos y Cmax de la metformina un 22% y la AUC un 15%, sin cambio significativo en el clearance renal de metformina. La metformina disminuyó la Cmax 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: incrementó la Cmax y AUC de la metformina un 20% y 9% respectivamente sin modificación del Tmax y la vida media.
- Medicamentos catiónicos 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.
La interacción entre metformina y cimetidina ha sido observada tras una 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) continúa siendo teórica, se recomienda especial precaución cuando se coadministre metformina con medicamentos que puedan competir por el sistema de excreción renal de la misma.
- Medicamentos que tienden a inducir hiperglucemia y pueden alterar el control glucémico: tiazidas y otros diuréticos, corticoesteroides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, contraceptivos orales, fenitoina, 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

o ibuprofeno. La metformina casi no se combina con las proteínas plasmáticas; en consecuencia, es poco probable que modifique los parámetros farmacocinéticos de medicamentos 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.

- Antiinflamatorios no esteroides (por ej.: salicilatos, pirazonas, etc.), inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), tetraciclinas, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), ciprofibrato, ciclofosfamida y sus derivados pueden potenciar la acción de la metformina.
- Alcohol: aumenta del riesgo de acidosis láctica, especialmente en el caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática.

Tanto el consumo agudo como crónico de alcohol podrían potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de Glemaz® Met en forma impredecible.

Fertilidad, embarazo y lactancia.

No ingerir Glemaz® Met 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 Glemaz® Met (previniendo la posible excreción de los principios activos en la leche materna). La paciente debe cambiar a insulina o dejar de amamantar.

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). Los estudios en animales no muestran efectos dañinos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal.

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.

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.

Carcinogénesis, teratogenicidad y trastornos de la fertilidad.

Estudios 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.

La 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 iliaca femoral. La administración oral en la fase tardía del embarazo y/o durante la lactancia aumentó el número de muertes fetales y deformaciones de los miembros.

La 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.

La 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.

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

Monitoreo de la función renal: la metformina se excreta significativamente a través de los 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 estos pacientes 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 mantenerse la mínima dosis útil.

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 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: se pueden desarrollar cambios hemodinámicos significativos o interferir con la eliminación de la metformina. Sustancias catiónicas que son eliminadas por secreción tubular renal deberían administrarse 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: este medicamento puede afectar la capacidad para conducir o para operar maquinarias.

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 la hipoglucemia son cefaleas, hambre, náuseas, vómitos, laxitud, alteraciones en el sueño, desasosiego, agresividad, deficiencia en la concentración y reacción, confusión, dificultad al hablar, afasia, desórdenes visuales, temblor, paresia,

disturbios en los sentidos, vértigo, delirio, convulsiones, somnolencia y pérdida de conciencia hasta incluyendo estado de coma, respiración superficial y bradicardia. Además, podrían presentarse signos de contra regulación adrenérgica tales como sudoración, 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 ésta se corrige.

Se han reportado con frecuencia desconocida casos de neuropatía periférica en pacientes con deficiencia de vitamina B12 en la experiencia post-comercialización.

- Trastornos oculares: especialmente al comienzo del tratamiento, podría haber deficiencia visual temporaria debida al cambio del nivel de azúcar en sangre. Su causa es la alteración de la turgencia, y por lo tanto del índice de refracción de los cristalinicos (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, la cual puede revertirse tras la discontinuación de la glimepirida.
- Trastornos del sistema sanguíneo y del sistema linfático: 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 10.000/ μ l, y púrpura trombocitopénica en la experiencia post-comercialización (frecuencia desconocida).
- 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.

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 aparecen en la siguiente tabla:

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ABRON MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAJRA KEMAN
APODERADA

| EVENTOS ADVERSOS | 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, se recomienda administrar la medicación durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
- Sabor metálico (frecuencia común 3%).
- Eritema (frecuencia muy rara <0,01%).
- Disminución de la absorción de vitamina B12 (muy rara <0,01%).
- Acidosis láctica (frecuencia muy rara; 0,03 casos/1.000 pacientes-año).
- Anemia hemolítica (frecuencia desconocida).
- Reducción del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo (frecuencia desconocida).
- Hipomagnesemia en el contexto de diarrea (frecuencia desconocida).
- Encefalopatía (frecuencia desconocida).
- Fotosensibilidad (frecuencia desconocida).

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.

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 glibenclamide 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 un monitoreo de la glucosa en sangre.

Los pacientes que hayan ingerido cantidades de glibenclamide 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. 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 óptimas condiciones hemodinámicas. En consecuencia, la hemodiálisis puede ser útil para remover la metformina acumulada en pacientes en quienes se sospeche sobredosificación.

Se puede generar una pancreatitis tras una sobredosis de metformina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Glemaz® Met 2/1000: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Glemaz® Met 4/1000: envases conteniendo 30 y 60 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C. No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fecha de última revisión:

Industria Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.218.

Producido por Química Montpellier S.A.

Virrey Liniers 673, Buenos Aires.

Director Técnico: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-16930146- Q. MONTPELLIER - Prospectos - Certificado N56.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:48:03 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:48:05 -03:00

**PROYECTO DE
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

GLEMAZ® MET 2/1000 - 4/1000

GLIMEPIRIDA 2 mg – METFORMINA 1.000 mg

GLIMEPIRIDA 4 mg – METFORMINA 1.000 mg

Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar **GLEMAZ® MET**

Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas"

COMPOSICIÓN

- Glemaz® Met 2/1000

Cada comprimido recubierto contiene: glimepirida 2 mg; metformina clorhidrato 1.000 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 98 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p. 1,4 g, laca recubrimiento color (hpmc - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico/cáprico - dióxido de titanio) 34 mg, amarillo ocaso 48 mcg, sacarina sódica 993 mcg, vainillina 60 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.

- Glemaz® Met 4/1000

Cada comprimido recubierto contiene: glimepirida 4 mg; metformina clorhidrato 1.000 mg.
Excipientes: celulosa microcristalina 96 mg, croscarmellosa sódica 15 mg, almidón de maíz 70 mg, estearato de magnesio 10 mg, povidona 73 mg, lactosa c.s.p 1,4 g, laca recubrimiento color (hpmc - copovidona - polidextrosa - polietilenglicol - triglicéridos caprílico /cáprico - dióxido de titanio) 33,5 mg, azul brillante 610 mcg, sacarina sódica 979 mcg, vainillina 56 mcg, Opadry Clear (YS-1-7006) 3,5 mg.

1.- ¿QUÉ ES GLEMAZ® MET Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Glemaz® Met es un medicamento que tiene la asociación de dos principios activos: glimepirida/metformina y se utiliza para tratar la diabetes mellitus (tipo 2) en las siguientes situaciones:

- Cuando el nivel de glucosa no puede controlarse en forma adecuada, únicamente, con dieta, ejercicio físico o reducción de peso.
- Cuando la monoterapia con glimepirida o metformina no resultara en un nivel adecuado de glucemia.

- En el caso de los pacientes que estén recibiendo glimepirida y metformina en comprimidos individuales y se decida reemplazarlos por la asociación en un único comprimido.

2.- ANTES DE TOMAR GLEMAZ® MET

No tome Glemaz® Met:

- Si es alérgico (hipersensible) a la metformina, a la glimepirida, a otras sulfonilureas, a las sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes.
- Si tiene cetoacidosis.
- Si tiene un coma diabético.
- Si tiene alguna enfermedad grave en los riñones.
- Si tiene alguna enfermedad grave en el hígado.
- Si realiza una severa restricción dietaria <1.000 kcal/día.
- Si tiene deshidratación.
- Si tiene obstrucciones severas en las arterias de sus miembros inferiores.
- Si recibe algún tratamiento para la insuficiencia cardíaca o si ha tenido recientemente un infarto.
- Si tiene problemas graves en la circulación sanguínea o si tiene dificultades para respirar.
- Si está embarazada o en período de lactancia.
- Si tiene que realizarse estudios radiológicos que impliquen la administración intravascular de sustancias de contraste (por ej.: urograma excretor, tomografía computada, colangiografía intravenosa, etc).

Tenga especial cuidado con Glemaz® Met y ante cualquier duda consulte a su médico:

- Riesgo de acidosis láctica: la metformina puede causar una complicación muy rara pero grave, llamada acidosis láctica, sobre todo si sus riñones no funcionan adecuadamente. El riesgo de acidosis láctica también se incrementa en los casos de diabetes no controlada, ayuno prolongado, ingesta de alcohol o edad avanzada. También tienen riesgo aumentado de sufrir acidosis láctica, los pacientes que al momento de recibir esta medicación estén cursando un cuadro en el cual se comprometa el flujo sanguíneo; como es el caso de un infarto agudo de miocardio. Los síntomas de la acidosis láctica son vómitos, dolor en el estómago, malestar con cansancio intenso y dificultad para respirar. Si esto le ocurre, puede necesitar tratamiento hospitalario inmediato. Deje de tomar Glemaz® Met inmediatamente y póngase en contacto con su médico o con el hospital más cercano.
- Este medicamento puede disminuir el nivel de azúcar en la sangre; si llegara a tomar más de lo que debe, aumentará el riesgo de desarrollar hipoglucemia, al igual que los

siguientes factores: desnutrición, cambios en la dieta, desorden en las comidas o períodos de ayuno, si tiene la función renal disminuida, si tiene alguna enfermedad grave en el hígado, si tiene alguna otra enfermedad de tipo hormonal (por ej.: en la glándula tiroides, pituitaria o en la corteza adrenal), si toma alcohol, si aumenta el ejercicio físico y no realiza una dieta equilibrada.

Los signos de la hipoglucemia incluyen: malestar estomacal, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, sueño, alteraciones del sueño, inquietud, agresividad, dificultad de concentración, reducción del estado de alerta y tiempo de reacción, confusión, alteraciones del habla y de la vista, temblores, parálisis parciales, alteraciones sensoriales y mareo.

También se pueden desarrollar los siguientes síntomas: sudoración, piel húmeda, ansiedad, ritmo del corazón acelerado, elevación de la presión arterial, palpitaciones, dolor repentino en el pecho que puede irradiarse a zonas vecinas (angina de pecho y arritmias cardíacas), confusión (delirio), convulsiones, respiración superficial e inconciencia.

- Procedimientos quirúrgicos: la administración de Glemaz® Met debería ser suspendida 48 horas antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico que requiera anestesia general. Asimismo, el tratamiento no debería reinstituirse hasta que se lo indique su médico.
- Ante situaciones de estrés, por ej.: fiebre, traumatismos, infección, cirugía y alteraciones emocionales, su nivel glucémico se puede ver afectado.
- 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.
- El tratamiento a largo plazo con metformina se ha asociado con una disminución en el nivel sérico de la vitamina B12, que puede causar neuropatía periférica.
- Este medicamento puede producir un tipo de anemia llamada "anemia hemolítica" (sólo en el caso de tener déficit de una enzima llamada glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa).

Toma o uso de otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Algunos medicamentos pueden influir sobre Glemaz® Met o viceversa; en especial:

- Fenprocumona (utilizada para inhibir la coagulación de la sangre).
- Levotiroxina (utilizada para tratar el hipotiroidismo).
- Insulina (utilizada para tratar la diabetes).
- Fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona y derivados de la aspirina (utilizados para tratar el dolor e inflamación).
- Sulfonamidas (utilizadas para tratar infecciones urinarias).

- Tetraciclinas, fluconazol, miconazol, quinolonas, claritromicina (utilizados para tratar las infecciones fúngicas y bacterianas).
- Derivados cumarínicos como la warfarina (utilizados para inhibir la coagulación de la sangre).
- Anabolizantes (utilizados para aumentar la masa muscular).
- Medicamentos utilizados en terapia hormonal sustitutiva en los hombres.
- Fluoxetina, inhibidores de la MAO (utilizados para tratar la depresión).
- Fibratos (utilizados para disminuir los niveles de colesterol).
- Inhibidores de la ECA (utilizados para disminuir la presión sanguínea).
- Disopiramida (utilizada para tratar arritmias del corazón).
- Alopurinol, sulfipirazona y probenecid (utilizados para tratar la gota).
- Ciclofosfamida, ifosfamida y trofosfamida (utilizados para tratar el cáncer).
- Fenfluramina (utilizada para disminuir de peso).
- Pentoxifilina (utilizada para tratar alteraciones en la circulación).
- Tritoqualina (utilizada para tratar alergias nasales como la fiebre del heno).
- Medicamentos llamados simpaticolíticos (utilizados para tratar la presión arterial elevada, insuficiencia cardíaca o síntomas prostáticos).
- Estrógenos, progestágenos (medicamentos que contienen hormonas sexuales femeninas).
- Diuréticos tiazídicos (utilizados para aumentar la excreción de orina).
- Glucocorticoides (utilizados para tratar alergias y cuadros inflamatorios).
- Clorpromazina y otros derivados de la fenotiazina (utilizados para tratar la psicosis).
- Adrenalina y simpaticomiméticos (utilizados para aumentar el ritmo cardíaco, para tratar el asma, la congestión nasal, tos y resfriados).
- Ácido nicotínico (utilizado para disminuir los niveles de colesterol).
- Laxantes (utilizados para tratar el estreñimiento).
- Fenitoína (utilizada para tratar convulsiones).
- Barbitúricos (utilizados en la anestesia).
- Acetazolamida (utilizada para disminuir la presión ocular).
- Diazóxido (utilizado para tratar la presión sanguínea elevada o disminuir el nivel de azúcar en la sangre).
- Rifampicina (utilizada para tratar infecciones).
- Glucagón (utilizado para tratar la hipoglucemia).
- Antagonistas H2 (utilizados para tratar úlceras de estómago).
- Beta-bloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina (utilizados para tratar la presión cardíaca elevada o insuficiencia cardíaca).
- Colesevelam (utilizado para disminuir el nivel de colesterol).

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

Niños y adolescentes:

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

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o en período de lactancia; cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Glemaz® Met se encuentra contraindicado en el embarazo y/o período de lactancia.

Pacientes con problemas en los riñones:

Glemaz® Met se encuentra contraindicado en caso de insuficiencia renal.

Pacientes con problemas en el hígado:

Glemaz® Met se encuentra contraindicado en caso de insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario modificar la dosis.

Conducción y uso de máquinas:

Este medicamento podría afectar la capacidad para conducir o para operar maquinarias.

3.- ¿CÓMO TOMAR GLEMAZ® MET?

Tome siempre este medicamento exactamente como se describe en este prospecto o como su médico le haya indicado.

Se debe comenzar con la menor dosis efectiva.

La dosis es de 1 comprimido, una o dos veces por día, antes o durante las comidas.

Toma de Glemaz® Met con los alimentos y bebidas:

Se recomienda ingerir la dosis, inmediatamente, antes de un desayuno o, inmediatamente antes de la primera comida principal.

Es muy importante no saltar las comidas una vez que se ha tomado Glemaz® Met.

Evite la ingesta de alcohol: el alcohol puede aumentar o disminuir la acción hipoglucemiante de Glemaz® Met; y aumentar el riesgo de acidosis láctica, especialmente si tiene problemas en el hígado, o si tiene problemas de nutrición.

Si toma más Glemaz® Met del que debiera:

Consulte a su médico o farmacéutico inmediatamente. Existe el riesgo de hipoglucemia. Si esto ocurre debe consumir azúcar al instante (por ej.: terrones de azúcar, jugos dulces, té azucarado). La hipoglucemia severa, acompañada por la pérdida de conocimiento y

alteraciones neurológicas, es una emergencia médica que requiere tratamiento médico inmediato. También existe el riesgo de acidosis láctica.

Si olvidó tomar Glemaz® Met:

Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde. No obstante, si se encuentra próximo a la siguiente toma, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si deja de tomar Glemaz® Met:

No suspenda el tratamiento antes de lo indicado por su médico.
Ante cualquier duda, sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Glemaz® Met puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Con respecto a la glimepirida:

Consulte con su médico inmediatamente si sufre alguno de los siguientes síntomas:

- Reacciones alérgicas (incluyendo inflamación de los vasos sanguíneos, frecuentemente con picazón en la piel) que pueden desencadenar en reacciones graves con dificultad respiratoria, disminución de la presión sanguínea y en algunas ocasiones shock.
- Alergia (hipersensibilidad) de la piel, por ej.: picazón, erupción cutánea, urticaria e hipersensibilidad a la luz.
- Hipoglucemia, incluyendo pérdida del conocimiento, convulsiones o coma.
- Efectos adversos raros: disminución del nivel de azúcar en la sangre, disminución del número de células en la sangre, por ej.: de plaquetas (aumentando el riesgo de hemorragias o hematomas); glóbulos blancos (aumentando el riesgo de infecciones); o los glóbulos rojos, lo que puede hacer palidecer el tono de la piel, producir debilidad o dificultad en respirar.
- Efectos adversos muy raros: reacciones alérgicas, alteraciones hepáticas, incluyendo coloración amarillenta en la piel y en los ojos (ictericia), problemas en el flujo de la bilis (colestasis), inflamación del hígado o insuficiencia hepática, náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones en el estómago, disminución del nivel de sodio en la sangre.
- Otros efectos adversos incluyen: reacciones alérgicas con sulfonilureas, sulfonamidas o medicamentos relacionados; dificultades en la visión (en especial al inicio del tratamiento) y aumento de las enzimas hepáticas.

Con respecto a la metformina:

- Efectos adversos muy frecuentes: problemas digestivos, por ej.: náuseas, vómitos, diarrea, dolor en el estómago y pérdida del apetito. Estos efectos adversos ocurren con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento. Se recomienda repartir las dosis durante el día; tomar Glemaz® Met durante o, inmediatamente, después de una comida puede ayudar a reducir estos efectos adversos.
- Efectos adversos frecuentes: cambios en el sentido del gusto.
- Efectos adversos muy raros: acidosis láctica. Los síntomas de la acidosis láctica incluyen vómitos, dolor en el estómago, malestar con cansancio intenso y dificultad para respirar. Si esto ocurre puede necesitar tratamiento hospitalario inmediato ya que la acidosis láctica puede producir un coma, alteraciones en las pruebas de función hepática o hepatitis (inflamación del hígado; esto puede causar cansancio, pérdida de apetito, pérdida de peso, con o sin un tono amarillento de la piel o de los ojos); o reacciones cutáneas, por ej.: enrojecimiento de la piel (eritema), picazón o erupción (urticaria), disminución de la vitamina B12, anemia hemolítica, disminución del nivel de tirotrópina en pacientes con hipotiroidismo, hipomagnesemia en el contexto de diarrea, encefalopatía, sensibilidad a la luz, neuropatía periférica (en pacientes con deficiencia de la vitamina B12).

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

5.- CONSERVACIÓN DE GLEMAZ® MET

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIONES

Glemaz® Met 2/1000: envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Glemaz® Met 4/1000: envases conteniendo 15, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

"Ante cualquier problema con el medicamento o reacción no deseada, el paciente puede llenar el formulario que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234".

Certificado N°: 56.218

Fecha de última revisión:/.../....

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
APODERADA

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

M. GUADALUPE ARROYO MOLAS
CO-DIRECTORA TECNICA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-16930146- Q. MONTPELLIER - Inf pacientes - Certificado N56.218

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:50:31 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.24 14:50:32 -03:00