



"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° **6420**

BUENOS AIRES, 02 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017416-12-0 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 el producto AMARYL / GLIMEPIRIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 2 mg; 4 mg, autorizado por el Certificado N° 44.971.

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.

Que a fojas 57 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

5,
9 4



"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° 6420

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 25 a 33, 35 a 43 y 45 a 53, desglosando de fojas 25 a 33, para la Especialidad Medicinal denominada AMARYL / GLIMEPIRIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 2 mg; 4 mg, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.971 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-017416-12-0

DISPOSICIÓN N° 6420

nc

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



6420

**SANOFI**

PROYECTO DE PROSPECTO

AMARYL®
GLIMEPIRIDA 2 y 4 mg
Comprimidos - Vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

COMPOSICIÓNCada comprimido de **Amaryl® 2** contiene:

Glimepirida: 2 mg

Excipientes. Almidón glicolato sódico: 8,0 mg. Celulosa microcristalina: 20,0 mg. Estearato de magnesio: 1,0 mg. Laca de aluminio índigo carmín (E 132): 0,4 mg. Lactosa: 137,2 mg. Óxido férrico amarillo (E172): 0,4 mg. Polividona 25000: 1,0 mg.Cada comprimido de **Amaryl® 4** contiene:

Glimepirida: 4 mg

Excipientes. Almidón glicolato sódico: 8,0 mg. Celulosa microcristalina: 20,0 mg. Estearato de magnesio: 1,0 mg. Laca de aluminio índigo carmín (E132): 0,1 mg. Lactosa: 135,8 mg. Polividona 25000: 1,0 mg.

NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético. Agente hipoglucemiante oral.

Código ATC: A10B B12**INDICACIONES**

Diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2), cuando el nivel de glucosa no puede controlarse en forma adecuada únicamente con dieta, ejercicio físico o reducción de peso. Amaryl® puede ser usado concomitantemente con metformina cuando la dieta, el ejercicio físico, y Amaryl® o metformina administrados separadamente no dan como resultado un control glucémico adecuado.

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

Amaryl® puede ser usado también junto con insulina.

Amaryl® no es adecuado para el tratamiento de diabetes mellitus (tipo 1) insulino dependiente (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****a) Modo de acción**

La Glimepirida 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 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 insulino-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



6420

**SANOFI**

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-bisfosfato (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 Glimpirida 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 Glimpirida es dosis-dependiente y reproducible. La respuesta fisiológica al ejercicio físico intenso (reducción de la secreción de insulina) sigue existiendo en presencia de Glimpirida.

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 Glimpirida 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 Glimpirida 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.

c) Eficacia clínica / estudios Clínicos

Un estudio clínico controlado (Glimpirida hasta 8 mg diariamente o Metformina hasta 2.000 mg diariamente) de 24 semanas de duración fue realizado en 285 niños con diabetes tipo 2 (8-17 años de edad) asignados aleatoriamente. Tanto Glimpirida como Metformina exhibieron una disminución significativa del valor basal de la HbA1c.

Última revisión: CCDS V11.1_sav009/Jul12 - Aprobado por Disposición N° 11.956



6420



SANOFI

No se observó diferencia significativa entre los grupos de tratamiento.
 Después del tratamiento con Glimpirida, no hubo nuevas cuestiones de seguridad detectadas en niños comparados a pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2.
 No hay disponibles datos de eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes pediátricos.

FARMACOCINÉTICA

La biodisponibilidad absoluta de la Glimpirida es completa. 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 Glimpirida es muy bajo (es igual, de un modo general, al espacio de distribución de albúmina). La Glimpirida 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.

Después de una dosis simple de Glimpirida 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 Glimpirida, 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 Glimpirida 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 Glimpirida 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 Glimpirida se excreta en la leche materna.

Pacientes pediátricos: Un estudio que evalúa la farmacocinética, seguridad, y tolerabilidad de una dosis única de 1 mg de Glimpirida en 30 pacientes pediátricos (de 10 a 17 años de edad) con diabetes tipo 2, mostró una AUC_(0-último) media, C_{max} y t_{1/2} similares a aquellos previamente observados en adultos.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

a) DOSIFICACIÓN

En principio, la dosificación de Amaryl® se regula según el nivel buscado de glucosa en sangre. La dosis de Glimpirida debe ser la mínima suficiente para lograr el control metabólico deseado.

Durante el tratamiento con Amaryl® deben medirse regularmente los niveles de glucosa en sangre y orina. Además, se recomienda realizar regularmente la determinación de hemoglobina glicosilada.

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 prescrito) **deben ser acordadas de antemano entre médico y paciente.**

- **Dosis inicial y titulación de la dosis**

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

Última revisión: CCDS V11.1_sav009/Jul12 - Aprobado por Disposición N°

Página 3 de 10

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción del Uruguay
 Apoderada



SANOFI

6420 28
POLICIA

Dosis inicial usual: 1 mg de Glimepirida diario. Si es necesario, la dosis diaria puede ser aumentada. Se recomienda que el incremento sea guiado por control regular de la glucosa sanguínea y que la dosis sea aumentada gradualmente [por ejemplo, en intervalos de una a dos semanas y de acuerdo con los siguientes pasos: 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg – 6 mg (hasta 8 mg)]

- **Rango de dosis en paciente con diabetes bien controlada**
El rango de dosis habitual es de 1 a 4 mg diarios de Amaryl®. Dosis diarias de más de 6 mg son efectivas solamente en una minoría de pacientes.
- **Distribución de las dosis**
La frecuencia y distribución de las dosis deben ser decididas por el médico, teniendo en cuenta el estilo de vida del paciente. **Habitualmente una dosis diaria única de Amaryl® es suficiente.** 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 han tomado los comprimidos.
Los requerimientos de Glimepirida 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
 - 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").
- **Duración del tratamiento**
El tratamiento con Amaryl® es habitualmente una terapia de larga duración.
- **Sustitución de otros antidiabéticos orales con Amaryl®**
No hay relación exacta de dosificación entre Amaryl® y otros antidiabéticos orales. Cuando se va a reemplazar con Amaryl® algún otro antidiabético oral, se recomienda que el procedimiento sea el mismo que para la dosificación inicial, empezando con dosis diarias de 1 mg. Esto se aplica aún cuando el paciente esté sustituyendo la dosis máxima de otro antidiabético oral.
Debe considerarse la potencia y la duración de la acción del agente antidiabético precedente. Podría requerirse una interrupción de medicación para evitar cualquier sumatoria de efectos que conllevara a hipoglucemia.
- **Uso combinado con metformina**
En pacientes no controlados adecuadamente con las dosis máximas diarias ya sea de Glimepirida o metformina, se puede iniciar un tratamiento que combine ambos antidiabéticos orales. Mientras que el tratamiento establecido ya sea con Glimepirida o metformina continúa en el mismo nivel de dosis, se debe iniciar la terapia combinada con baja dosis de metformina o Glimepirida adicional. Dicha dosis adicional será luego titulada hasta la máxima dosis diaria según sea el nivel deseado de control metabólico. El tratamiento combinado debe iniciarse bajo estricto control médico.
- **Uso combinado con insulina**
En pacientes no controlados adecuadamente con la dosificación diaria máxima de Glimepirida se puede iniciar terapia concomitante con insulina. Sin interrumpir la administración de Glimepirida, se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas de insulina e ir titulado hasta alcanzar el nivel deseado de control metabólico. La terapia combinada debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.
- **Poblaciones especiales:**
 - Insuficientes renales**
La información disponible respecto del uso de Amaryl® 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 Amaryl® (ver "Farmacocinética").
 - Niños**

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

Última revisión: CCDS V1111_sav009/Jul12 - Aprobado por Disposición N. 11.956
Página 4 de 10



6420



SANOFI

Los datos son insuficientes como para recomendar el uso pediátrico de Glimепirida

b) VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral. Los comprimidos de Amaryl® deben ingerirse sin masticar, con aproximadamente medio vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES

Amaryl® no debe usarse:

- en pacientes con hipersensibilidad a Glimепirida, 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 Amaryl® 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.

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.

PRECAUCIONES

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 Amaryl®
- ciertas alteraciones no compensadas del sistema endocrino 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 Amaryl® cuando no corresponde a ninguna indicación

Podría ser necesario ajustar la dosificación de Amaryl® 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 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 contramedidas inicialmente exitosas, la hipoglucemia puede recurrir. Por lo tanto, los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control.

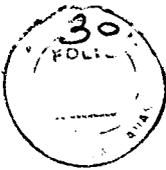
La hipoglucemia severa además requiere tratamiento inmediato y posterior seguimiento con un médico, también - en ciertas circunstancias - con internación del paciente.

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

Última revisión: CCDS V11.1_sav009/Jul12 - Aprobado por Disposición Página 5 de 10



6420



SANOFI

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® 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.

INTERACCIONES

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 Glimepirida 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 dosis parenterales altas), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfpirazona, claritromicina, 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.

EMBARAZO

No ingerir Amaryl® 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.

LACTANCIA

Las mujeres que amamantan no deben ingerir Amaryl® (previniendo la posible excreción de la droga con la leche materna). La paciente debe cambiar a insulina o dejar de amamantar.

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 cataratogénico.

Carcinogénesis. 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:



6420

31

SANOFI

estos son considerados resultado de la estimulación crónica de las células beta. Glimepirida no mostró ningún efecto mutagénico o genotóxico.

Teratogenicidad y trastornos de la fertilidad. 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 iliácofemoral. 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.

Empleo en insuficientes hepáticos o renales. Ver "Características Farmacológicas/Propiedades", "Posología/Dosificación-Forma de administración" y "Contraindicaciones".

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

REACCIONES ADVERSAS

Trastornos del metabolismo y nutricionales: puede presentarse hipoglucemia como consecuencia de la acción reductora del nivel de glucosa sanguínea de Amaryl® 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, parestia, disturbios en los sentidos, vértigo, desamparo, pérdida del control personal, delirio, convulsiones cerebrales, somnolencia y pérdida de conciencia hasta e 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 cristalinios (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 Amaryl®.

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).

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.



SANOFI

SOBREDOSIFICACIÓN

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 Amaryl® 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 Amaryl® 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 Amaryl® 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. En casos severos, con una evolución prolongada, la hipoglucemia o el riesgo de recaer en una hipoglucemia puede persistir durante varios días.

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 15, 30, 60 y 90 comprimidos

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.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 44971

Elaborado en Av. Int. Tomkinson 2054 - (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA.

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

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



SANOFI

6 4 2 0

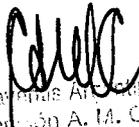


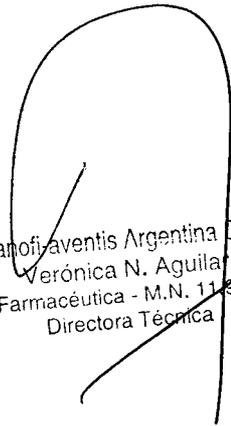
sanofi-aventis Argentina S.A.

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

Tel.: (011) 4732-5000

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS_V11.1_Amaryl_sav009/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. 11.356
Directora Técnica