



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-129804137-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-129804137-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma Roemmers S.A.I.C.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ENDIAL / GLIMEPIRIDA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / GLIMEPIRIDA 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg; aprobada por Certificado N° 45.135.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma Roemmers S.A.I.C.F. propietaria de la Especialidad Medicinal

denominada ENDIAL / GLIMEPIRIDA; forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / GLIMEPIRIDA 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2023-124378305-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-124378329-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.135 cuando el mismo se presente acompañado de la copia de la presente disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-129804137-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.11.02 22:15:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.11.02 22:15:24 -03:00

ENDIAL
GLIMEPIRIDA
Comprimidos 1 mg, 2 mg, 3 mg y 4 mg
Vía oral

Fórmula:

	<u>1 mg</u>	<u>2 mg</u>	<u>3 mg</u>	<u>4 mg</u>
Glimepirida	1,00 mg	2,00 mg	3,00 mg	4,00 mg
Lactosa monohidratada	68,98 mg	137,52 mg	136,95 mg	135,97 mg
Almidón glicolato sódico	4,00 mg	8,00 mg	8,00 mg	8,00 mg
Povidona	0,50 mg	1,00 mg	1,00 mg	1,00 mg
Celulosa microcristalina	10,00 mg	20,00 mg	20,00 mg	20,00 mg
Estearato de magnesio	0,50 mg	1,00 mg	1,00 mg	1,00 mg
Oxido férrico rojo	0,02 mg	--	--	--
Oxido férrico amarillo	--	0,40 mg	0,05 mg	--
Laca aluminio índigo carmín(E132)	--	0,08 mg	--	0,03 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidiabético. Agente hipoglucemiante oral.

Código ATC: A10BB12

INDICACIONES

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

Puede ser administrado con insulina cuando la eficacia de ENDIAL decrece (insuficiencia secundaria parcial). ENDIAL también puede combinarse con otros antidiabéticos orales, no betacitotrópicos.

ENDIAL no es adecuado para el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo 1) insulino dependiente (por ej. para el tratamiento de diabéticos con antecedentes de cetoacidosis). Tampoco es adecuado para el tratamiento de la cetoacidosis diabética o del coma o precoma diabéticos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Glimepirida disminuye la concentración de glucosa en sangre (tanto en personas sanas como en pacientes con diabetes mellitus tipo 2), principalmente por 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 glimepirida (insulino-sensibilizadores e insulino-miméticos).

Más aún, comparada con otras sulfonilureas, 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, 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, glimepirida se une específicamente a la proteína 65kDa ubicada en la membrana de la célula beta. Esta interacción de glimepirida con su proteína ligante, determina la probabilidad de que el canal de potasio ATP-sensible pueda abrirse o cerrarse.

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.

Glimepirida se une y desune a su proteína ligante mucho más rápidamente y, por lo tanto, más frecuentemente que glibenclamida. 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: Glimepirida aumenta la acción de la insulina sobre la captación periférica de glucosa (datos en humanos y en animales).

Efecto insulino-mimético: 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. Glimepirida 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 proteinkinasa A; esto, a su vez, produce la estimulación del metabolismo de la glucosa.

Glimepirida 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:

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).

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, 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.

En personas sanas, la dosis oral mínima efectiva es 0,6 mg. El efecto de 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 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 glimepirida 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.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La biodisponibilidad absoluta de glimepirida 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).

Distribución

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). Glimepirida se liga a proteínas en más del 99% y tiene bajo clearance (aprox. 48 mg/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 medias 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.

Metabolización y eliminación

Fueron identificados dos metabolitos (con mayor probabilidad resultantes del metabolismo hepático), ambos en orina y heces: el "hidroxi" derivado y el "carboxi" derivado. Después de administración oral de glimepirida, las vidas medias 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 resultantes 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. La farmacocinética en cinco pacientes no diabéticos después

de cirugía de conducto biliar fue similar a la observada en personas sanas. En animales, glimepirida se excreta en la leche materna.

Poblaciones especiales

La farmacocinética es similar tanto en hombres como en mujeres, así como en la población joven como en la de edad avanzada (mayores de 65 años).

Pacientes con un clearance de creatinina disminuido, se observa un cierto incremento en el clearance de glimepirida (y sus metabolitos) y una tendencia al descenso de sus niveles séricos, probablemente a consecuencia de una eliminación más rápida, causada por una menor unión a proteínas plasmáticas. En general, no se observa acumulación de glimepirida en estos pacientes.

Población pediátrica

No hay datos disponibles en el uso de glimepirida en pacientes menores de 8 años. Para niños entre 8 y 17 años, hay pocos datos sobre glimepirida como monoterapia.

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

a) DOSIFICACIÓN

En principio, la dosificación de ENDIAL se regula según el nivel buscado de glucemia en sangre. La dosis de glimepirida debe ser la mínima suficiente para lograr el control metabólico deseado.

Durante el tratamiento con ENDIAL, deben chequearse regularmente los niveles de glucosa en sangre y orina. Además, se recomienda realizar la determinación regular 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**

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 monitoreo 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 ENDIAL. 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 ENDIAL 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 si mismo) asociado con sensibilidad más alta a la insulina. Por lo tanto, debe considerarse oportunamente la reducción de la dosis o la suspensión de ENDIAL para evitar hipoglucemia.

También debe considerarse corrección de la dosificación cada vez que:

cambia el peso corporal del paciente

cambia el estilo de vida del paciente

aparezcan otros factores que causen aumento de la susceptibilidad a la hipo o a la hiperglucemia

- **Duración del tratamiento**

El tratamiento con ENDIAL es habitualmente una terapia de larga duración.

- **Sustitución de otros antidiabéticos orales con ENDIAL**

No hay relación exacta de dosificación entre ENDIAL y otros antidiabéticos orales. Cuando se va a reemplazar con ENDIAL 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.

b) VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral. Los comprimidos de ENDIAL deben tragarse sin masticar, con aproximadamente medio vaso de agua.

CONTRAINDICACIONES

ENDIAL no debe usarse:

- en pacientes con hipersensibilidad a glimepirida, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas, o a cualquiera de los excipientes del producto.
- durante el embarazo y la lactancia.
- diabetes mellitus tipo 1.
- coma diabético.
- cetoacidosis.
- alteraciones severas de la función renal o hepática. En pacientes con deterioro severo de la función hepática o renal, se indica la sustitución por insulina, especialmente para alcanzar control metabólico óptimo.

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.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipoglucemia

En las semanas iniciales de tratamiento, el riesgo de hipoglucemia podría estar incrementado y necesitar monitoreo 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 ENDIAL
- 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 ENDIAL cuando no corresponde a ninguna indicación

Podría ser necesario ajustar la dosificación de ENDIAL o el tratamiento íntegro, si están presentes estos factores de riesgo de hipoglucemia. Esto también se aplica siempre 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 los 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, la mayoría de las veces, con la inmediata ingesta de carbohidratos (glucosa o azúcar). Se sabe (por otras sulfonilureas) que, a pesar de contramedidas exitosas, la hipoglucemia puede recurrir. Por lo tanto, los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control.

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

Durante el tratamiento con ENDIAL, se requiere determinación periódica de los niveles de glucemia y glucosuria. Se recomiendan determinaciones de hemoglobina glicosilada. También se recomiendan controles periódicos hematológicos (leucocitos y plaquetas) y de la función hepática.

Pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G6PD)

El tratamiento con sulfonilureas (glimepirida pertenece a esta familia de medicamentos), en pacientes con deficiencia de G6PD, puede producir anemia hemolítica. En estos pacientes, se debe considerar una alternativa terapéutica no basada en sulfonilureas.

Contenido de lactosa de los comprimidos

Los comprimidos de ENDIAL contienen lactosa. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de glimepirida sobre la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Se debe advertir al paciente que tomen las debidas precauciones para evitar una hipoglucemia o hiperglucemia, ya que estas pueden alterar la capacidad de concentración o reacción, y la aparición de alteraciones visuales. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se deberá considerar la conveniencia de conducir o manejar maquinaria en estas circunstancias.

Interacciones medicamentosas

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

- 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, ácido para-amino salicílico, pentoxifilina (en dosis parenterales altas), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probenecid, quinolonas, salicilatos, sulfipirazona, 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 ENDIAL en forma impredecible.
- El efecto de los derivados cumarínicos podría verse potenciado o debilitado.
- Glimepirida se metaboliza por el citocromo P450 2C9 (CYP2C9), por lo que su metabolismo está influenciado tanto por inductores (por ejemplo, rifampicina) o inhibidores (por ejemplo, fluconazol) del CYP2C9.

Embarazo: No debe ingerirse ENDIAL 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 ENDIAL (previniendo la posible excreción de la droga con la leche materna). La paciente debe cambiar a insulina o dejar de amamantar.

REACCIONES ADVERSAS

A continuación, se enumeran las reacciones adversas, según órganos y sistemas y clasificadas según la frecuencia de incidencia en: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida.

Trastornos de la sangre

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

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

Trastornos del sistema inmunitario

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

Frecuencia no conocida: Aparición de alergias cruzadas con sulfonilureas, sulfonamidas o sustancias relacionadas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros: Hipoglucemia: puede presentarse como consecuencia de la acción reductora del nivel de glucosa sanguínea de ENDIAL 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, temor, paresia, 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 alta, 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

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

Trastornos gastrointestinales

Muy raros: Náuseas, vómitos, malestar abdominal, dolor abdominal y diarrea.

Raros: Disgeusia

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Elevación del nivel de las enzimas hepáticas.

Muy raros: Deterioro de la función hepática (por ej. con colestasis e ictericia) y hepatitis, que podrían también llevar a insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel

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

Raros: Alopecia

Otras reacciones adversas

Muy raras: Disminución de la concentración de sodio en el suero.

Raros: Aumento de peso.

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.

Medidas inmediatas

Tan pronto como se descubre la sobredosificación con ENDIAL debe notificarse al 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 monitoreo 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 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%, por ejemplo). 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 ENDIAL 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 ENDIAL 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 hs. como mínimo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología del: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777. Hospital Fernández: (011) 4801-5555/7767

PRESENTACIONES

ENDIAL Comprimidos 1, 2, 3 y 4 mg:

Envases conteniendo 15, 30, 60 y 90 comprimidos.

Fecha de última revisión:

PRODUCTO MEDICINAL. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.

Certificado N° 45.135.

Directora Técnica: Jorgelina D'Angelo, Farmacéutica.

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO PROD. ENDIAL EX-2022-129804137- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.19 22:57:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.19 22:57:16 -03:00

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ENDIAL
GLIMEPIRIDA
Comprimidos
Vía oral
VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO.
- Este medicamento se le ha recetado a usted sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarle.
- Si experimenta efectos indeseables, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos indeseables que no aparecen en este prospecto.

¿QUÉ ES ENDIAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

ENDIAL contiene el principio activo denominado glimepirida. Este medicamento pertenece al grupo de las sulfonilureas, medicamentos denominados hipoglucemiantes orales, le ha sido indicado para tratar su diabetes (aumento del azúcar en sangre).

ENDIAL se utiliza para:

- **Tratar la diabetes mellitus tipo 2 en adultos.**

La diabetes mellitus tipo 2 es un tipo de diabetes que aparece normalmente en personas adultas. En esta afección, el páncreas no genera la suficiente insulina, o bien el organismo, ya no es capaz de utilizar adecuadamente la insulina que produce, provocando la consecuente diabetes (elevación de la glucosa o azúcar en sangre). **ENDIAL** produce un incremento de la liberación de insulina por parte del páncreas

Su médico le ha indicado **ENDIAL**, por que no ha logrado controlar la diabetes junto con la dieta y ejercicio.

Es importante que, durante el tratamiento con este medicamento, continúe con la dieta y el ejercicio, indicado por su médico.

ANTES DE USAR ENDIAL

No tome ENDIAL si:

- Ud. es alérgico a la glimepirida u otras sulfonilureas (medicamentos utilizados para disminuir los niveles de azúcar en sangre como glibenclamida), sulfonamidas (medicamentos para las

infecciones bacterianas, como sulfametoxazol), o a cualquiera de los demás componentes del medicamento.

- Ud. tiene diabetes mellitus tipo 1 (insulino dependiente).
- Ud. sufre un coma diabético.
- Ud. tiene cetoacidosis diabética (complicación de la diabetes, cuando los niveles de ácido se elevan en su cuerpo y puede que tenga alguno de los siguientes síntomas: fatiga, mareos, náuseas, deseos de orinar frecuentemente y rigidez muscular).
- Ud. tiene enfermedad grave de los riñones o del hígado.

Informe a su médico antes de tomar **ENDIAL** si alguna de estas circunstancias le afecta.

Embarazo

ENDIAL no debe tomarse durante el embarazo. Consulte a su médico si está usted embarazada, cree que pudiera estarlo o si está pensando en quedarse embarazada.

Lactancia

ENDIAL puede pasar a la leche materna. **ENDIAL** no debe utilizarse durante el periodo de lactancia.

Tenga especial cuidado con ENDIAL:

- Si Ud. padece de diabetes tipo 1 (un tipo de diabetes que aparece en niños o jóvenes, donde el cuerpo no produce insulina).
- Si Ud. tiene algún trastorno en sus riñones.
- Si Ud. tiene algún trastorno en la función del hígado.
- Si Ud. se está recuperando de alguna enfermedad, operación, infección con fiebre, o de otras formas de estrés. Informe a su médico ya que puede que sea necesario hacer algún cambio en su tratamiento.
- En pacientes que tienen falta de una enzima llamada glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, puede ocurrir que bajen los niveles de hemoglobina y se produzca una ruptura de glóbulos rojos (anemia hemolítica)
- Si aparecen **signos de hipoglucemia**, tales como: Sensación de estómago vacío, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, aletargamiento, sueño, alteraciones del sueño, inquietud, agresividad, dificultad de concentración, reducción de la alerta y tiempo de reacción, depresión, confusión, alteraciones del habla y de la vista, temblores, alteraciones del habla, alteraciones sensoriales, mareo, sensación de desamparo, sudoración, piel húmeda, ansiedad, ritmo del corazón acelerado, tensión arterial alta, palpitaciones, dolor repentino en el pecho que puede irradiarse a zonas vecinas (angina de pecho y

arritmias cardíacas). Delirio, convulsiones, perder el autocontrol, alteraciones en la respiración, pérdida de la conciencia.

- Existen distintos **factores que pueden favorecer la hipoglucemia** (valores bajos de azúcar en sangre), tales como: toma incorrecta del medicamento, alimentación deficiente o saltarse comidas, exceso del ejercicio físico, consumo de alcohol (especialmente en ayunas), alteración de la función del riñón o del hígado, aumento de las dosis de **ENDIAL**, alteraciones hormonales (problemas con las glándulas tiroideas, de la glándula pituitaria o de la corteza adrenal), ingesta de otros medicamentos,
- **Tratamiento de la hipoglucemia:** En la mayoría de los casos, los síntomas de azúcar bajo en sangre desaparecen muy rápido cuando toma algo de azúcar, como terrones de azúcar, jugos dulces, té azucarado. Por tanto, se recomienda que lleve consigo algo de azúcar (por ejemplo, terrones de azúcar). Recuerde que los edulcorantes artificiales no son eficaces. Consulte con su médico o acuda al hospital si al tomar azúcar no se recupera o si los síntomas vuelven a ocurrir.
- Durante el tratamiento con **ENDIAL**, su médico le indicará realizarse controles periódicos de azúcar en sangre y/o en orina, de los glóbulos blancos, plaquetas y de la función del hígado.
- **Contenido de lactosa de los comprimidos de ENDIAL**
- Este medicamento contiene lactosa. Si Ud. tiene intolerancia a ciertos azúcares, no debe tomar este medicamento.

Uso en niños (menores de 18 años de edad)

ENDIAL no está recomendado en niños menores de 18 años de edad.

Conducción y uso de máquinas

ENDIAL tiene poca o nula influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si Ud. sufre de episodios de hipoglucemia, pueden estar alteradas sus habilidades para concentrarse o reaccionar, lo que puede dar lugar a síntomas como temblor, sudación, alteración de la visión y afectar la capacidad para conducir y usar máquinas.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si Ud. está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento, incluyendo los de venta libre también o medicamentos herbarios. Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

Estos medicamentos pueden aumentar los efectos hipoglucemiantes (disminuir los niveles de azúcar en sangre) de **ENDIAL**:

- Insulina u otros medicamentos para tratar la diabetes mellitus
- Inhibidores de la ECA, guanetidina (para tratar la presión arterial elevada).
- Estrógenos y progesteronas u otros medicamentos que contengan hormonas sexuales masculinas (testosterona).

- Cloranfenicol, ácido para-amino salicílico, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas (antibiótico).
- Medicamentos anticoagulantes (derivados cumarínicos).
- Ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida (para tratar el cáncer).
- Disopiramida (para tratar arritmias del corazón).
- Fenfluramina (para disminuir peso corporal).
- Feniramidol (relajante muscular).
- Fibratos (para disminuir los niveles del colesterol).
- Fluoxetina, inhibidores de la MAO (para tratar la depresión).
- Miconazol, fluconazol (para el tratamiento de infección por hongos).
- Pentoxifilina (para incrementar la circulación sanguínea).
- Fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, salicilatos (para tratar el dolor y la inflamación).
- Probenecid, sulfipirazona (para tratar la gota).
- Tritocualina (para tratar la alergia).

Estos medicamentos pueden disminuir los efectos hipoglucemiantes de **ENDIAL**, lo que podría producir un incremento de los niveles de azúcar en sangre:

- Acetazolamida (para el aumento de la presión del ojo).
- Barbitúricos (para trastornos de ansiedad y problemas para dormir)
- Corticoides (para tratar alergias e inflamación).
- Diazóxido (para tratar la presión arterial elevada o niveles bajos de azúcar en sangre).
- Medicamentos diuréticos (para tratar la presión arterial elevada).
- Epinefrina (adrenalina) u otros medicamentos simpaticomiméticos (para la congestión nasal, el asma, resfrío).
- Glucagón (para tratar niveles bajos graves de azúcar en sangre).
- Laxantes.
- Ácido nicotínico (para tratar niveles elevados de colesterol en sangre).
- Medicamentos que tienen hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona).
- Fenotiazinas (para tratar alteraciones mentales graves).
- Fenitoína (para tratar convulsiones).
- Rifampicina (antibiótico).
- Hormonas tiroideas.
- Rifampicina (antibiótico).

Los siguientes medicamentos podrían aumentar o disminuir el efecto hipoglucemiante de **ENDIAL**:

- Antagonistas de los receptores H2 (medicamentos para tratar la acidez o úlceras de estómago).
- Medicamentos beta-bloqueantes, clonidina, reserpina (para tratar la presión arterial elevada o insuficiencia cardíaca).
- Derivados cumarínicos (warfarina) (medicamentos que inhiben la coagulación).

CÓMO TOMAR ENDIAL:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Diabetes mellitus tipo 2 en adultos

- La dosis inicial recomendada es de 1 mg de glimepirida por día.
- Si fuese necesario, su médico le podrá incrementar la dosis gradualmente (por ejemplo, cada una o dos semanas), de a 1 mg por vez de glimepirida.
- La dosis máxima recomendada es de 6 mg de glimepirida.

Forma de administración

- Los comprimidos de **ENDIAL** se administran por vía oral, antes de un desayuno sustancioso. Si no se desayuna, se podrá administrar **ENDIAL** antes de la primera comida principal del día.
- Los comprimidos de **ENDIAL** deben ingerirse enteros (sin masticar), con medio vaso de agua.
- Es muy importante no saltar comidas una vez que se han tomado los comprimidos de **ENDIAL**.
- Es posible que su médico considere correcciones en las dosis de **ENDIAL**, en base a:
 - o Cambios en su peso corporal
 - o Cambios en su estilo de vida.
 - o Aparezcan otros factores que hagan que los niveles de azúcar aumenten o disminuyan.

Dieta y ejercicio

Para el control de la diabetes, debe continuar su dieta y su programa de ejercicio habitual, aunque esté tomando este medicamento.

Si olvidó tomar ENDIAL

Si olvida una dosis no tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con ENDIAL:

No deje de tomar **ENDIAL** sin antes consultar a su médico. Si tiene diabetes, el azúcar en su sangre puede aumentar sin este medicamento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico y/o farmacéutico.

Si toma más ENDIAL del que debe

Si toma más **ENDIAL** del que debe, consulte a su médico o acuda al hospital.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos indeseables, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos indeseables observados raramente fueron:

- Disminución de los glóbulos rojos, blancos y/o plaquetas en sangre.
- Reacciones alérgicas en la piel (picazón, rash, erupción)
- Reacción alérgica generalizada (como, dificultad para respirar, disminución de la presión sanguínea, estado de shock).
- Hipoglucemia, caracterizada por dolor de cabeza, hambre, náuseas, vómitos, modorra, alteraciones del sueño, desasosiego, agresividad, alteración para concentrarse, depresión, confusión, dificultad para hablar, alteraciones visuales, vértigo, delirio, pérdida de la conciencia, desmayo.
- Alteración del gusto.
- Alteración en la función del hígado (coloración amarillenta de la piel o de lo blanco del ojo, inflamación del hígado)
- Caída del cabello.
- Aumento de peso.
- Disminución de los niveles de sodio en sangre.

Si considera que alguno de los efectos indeseables que sufre es grave o si apareciera cualquier otro efecto indeseable que no se menciona en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Cada comprimido de ENDIAL 1 mg contiene:

Ingrediente activo: Glimepirida 1 mg

Ingredientes inactivos: Lactosa monohidratada; Almidón glicolato sódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Óxido férrico rojo.

Cada comprimido de ENDIAL 2 mg contiene:

Ingrediente activo: Glimepirida 2 mg

Ingredientes inactivos: Lactosa monohidratada; Almidón glicolato sódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Óxido férrico amarillo; Laca aluminio índigo carmín (E132).

Cada comprimido de ENDIAL 3 mg contiene:

Ingrediente activo: Glimepirida 3 mg

Ingredientes inactivos: Lactosa monohidratada; Almidón glicolato sódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Óxido férrico amarillo.

Cada comprimido de ENDIAL 4 mg contiene:

Ingrediente activo: Glimepirida 4 mg

Ingredientes inactivos: Lactosa monohidratada; Almidón glicolato sódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Estearato de magnesio; Laca aluminio índigo carmín (E132).

PRESENTACIONES

ENDIAL comprimidos 1, 2, 3 y 4 mg: Envases conteniendo 15, 30, 60 y 90 comprimidos.

RECORDATORIO

Este producto ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

No utilice **ENDIAL** después de la fecha de vencimiento que figura en el embalaje

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha 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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 25°C**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
CERTIFICADO N°: 45.135

Directora Técnica: Jorgelina D´Angelo – Farmacéutica

Fecha de última revisión: .../...../.....

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 –
B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

Información a profesionales y usuarios ☎ 0-800-333-5658

ROEMMERS S.A.I.C.F.

Fray J. Sarmiento 2350, B1636AKJ, Olivos, Pcia. de Buenos Aires

www.roemmers.com.ar



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE PROD. ENDIAL EX-2022-129804137- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.19 22:57:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.19 22:57:27 -03:00