

REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****AMARYLM SR 2/500 mg comprimidos recubiertos de liberación prolongada**  
Glimepirida / Metformina 2/500

Sanof-aventis

**COMPOSICIÓN****FORMULA**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene 2 mg de glimepirida y 500 mg de metformina clorhidrato

Excipientes núcleo: Hipromelosa 100000 cp, povidona, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, recubrimiento intermedio: hipromelosa 4,5 cp, macrogol 6000, recubrimiento externo: hipromelosa 4,5 cp, macrogol 6000, dióxido de titanio, lauril sulfato de sodio, agua cs.

**INDICACIONES**

AMARYL M SR está indicado para ser usado en combinación con la dieta y el ejercicio en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (tipo 2)

- en caso de que la monoterapia con glimepirida o metformina no dé lugar a un control adecuado de la glicemia
- para la sustitución de la terapia combinada con glimepirida y metformina

**DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

Para administración oral

**Dosis**

En principio, la dosis de AMARYL M SR se regula según el nivel de glicemia deseado. La dosis de AMARYL M SR debe ser la mínima suficiente para lograr el control metabólico deseado.

Durante el tratamiento con Amaryl M se deben realizar mediciones regulares de los niveles de glucosa en sangre y orina. Además, es recomendable realizar mediciones regulares de la proporción de hemoglobina glicosilada.


Errores, como por ejemplo olvidar tomar una dosis, nunca debe ser corregido tomando una dosis mayor

La terapia de combinación debe ser solo iniciada bajo estrecha supervisión médica.

Las bases para un tratamiento exitoso de la diabetes son una buena dieta, actividad física regular. Los comprimidos o la insulina no pueden compensar al paciente si el paciente no mantiene la dieta recomendada.

Medidas para lidiar con tales errores ( en particular olvidar una dosis o saltarse una comida) o situaciones donde no se pueda tomar una dosis a la hora indicada debe ser discutido de antemano entre el médico y el paciente.

Como la mejoría en el control de la diabetes está relacionada en sí misma con una mayor sensibilidad a la insulina, los requerimientos de glimepirida pueden disminuir a medida que continúa el tratamiento. Por lo tanto, para evitar hipoglicemias debe considerarse disminuir adecuadamente la dosis o interrumpir la terapia con AMARYL M SR.

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL SUBDEPTO REGISTRO UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
01 JUN 2010	
N° Ref	RF- 158391/09
N° Registro	F- 18089/10
Firma Profesional.	

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**REF.: RF158391/09****Reg. I.S.P. N° F-18.089/10**

**AMARYL M SR debe ser administrado una vez por día durante el desayuno o la primera comida principal.**

Debido a la formulación de liberación prolongada, AMARYL M SR debe tragarse entero sin masticar ni triturar.

~~La dosis máxima por administración de metformina es 1000 mg.~~

~~La dosis más alta recomendada por día de glimepirida debería ser 8 mg y 2000 mg de metformina.~~

~~Dosis diarias de más de 6 mg, son efectivas solamente en un pequeño número de pacientes.~~

A fin de evitar hipoglicemia la dosis inicial de AMARYL M SR no debería exceder las dosis diarias de glimepirida y metformina que se esté tomando

Cuando se realice el cambio desde la terapia de combinación de glimepirida más metformina como comprimidos separados, AMARYL M SR debe ser administrado en consideración a la dosis que se esté tomando.

Titulación:

La dosis diaria debe ser titulada en incrementos de sólo 1 comprimido, correspondiente a la dosis menor (en caso de que haya varias concentraciones disponibles).

Duración del Tratamiento

El tratamiento con AMARYL M SR normalmente es de larga duración.

**Poblaciones especiales**

**Niños**

No hay información suficiente para recomendar el uso de AMARYL M SR en niños

## **CONTRAINDICACIONES**

Para glimepirida:

- En pacientes con hipersensibilidad a la glimepirida, otras sulfonilureas, otras sulfonamidas, o a cualquiera de los excipientes de AMARYL M SR.
- En mujeres embarazadas
- En mujeres en periodo de lactancia
- **Cetoacidosis diabética, con o sin coma**

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

Para metformina:

- En pacientes con hipersensibilidad a la metformina, o a cualquiera de los excipientes
- Cetoacidosis diabética o pre-coma diabético
- Insuficiencia renal o disfunción renal (ej. niveles de creatinina sérica > 135 µ mol/L en hombres y > 110 µ mol/L en mujeres).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

- Condiciones agudas con potencial de alterar la función renal tales como:
  - deshidratación
  - infección severa
  - shock
  - administración intravascular de medios de contraste yodados(ver precauciones)
- Condiciones aguda o crónica la cual puede causar hipoxia en los tejidos tales como:
  - insuficiencia cardíaca o respiratoria
  - infarto al miocardio reciente
  - shock
- Insuficiencia hepática
- Intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo
- Lactancia

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### ADVERTENCIAS

#### Para glimepirida:

En situaciones excepcionales de estrés (ej: traumas, cirugía, infecciones con fiebre) podría deteriorarse la regulación de la glicemia y podría ser necesario un cambio temporal a insulina para mantener un buen control metabólico

#### Para metformina:

- Acidosis Láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara, pero seria, (alta mortalidad en ausencia de tratamiento oportuno) que puede ocurrir debido a la acumulación de metformina. Casos reportados de acidosis láctica en pacientes con metformina han ocurrido primariamente en pacientes diabéticos con falla renal significativa. La incidencia de acidosis láctica puede y debería ser reducida también por medio de la evaluación de otros factores de riesgo asociados, tales como diabetes deficientemente controlada, cetosis, ayuno prolongado, excesiva ingesta de alcohol, insuficiencia hepática, y cualquier condición asociada a hipoxia.

#### Diagnóstico

La acidosis láctica suele estar acompañada de disnea acidótica, **mialgias**, **somnolencia**, dolor abdominal e hipotermia seguida de coma. Los hallazgos diagnósticos de laboratorio son pH sanguíneo disminuido, niveles de lactato plasmático sobre 5mmol/L, y un aumento de la diferencia aniónica y de la razón lactato/piruvato. Si se sospecha una acidosis metabólica. Se debe suspender la metformina y el paciente debe ser hospitalizado inmediatamente.

### PRECAUCIONES

#### Para glimepirida:

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

Los factores que favorecen la hipoglicemia son:

- renuencia o incapacidad de cooperación por parte del paciente (más comúnmente en pacientes de edad avanzada);
- alimentación deficiente, horarios irregulares de comidas u omisión de comidas;
- desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de carbohidratos;
- alteración de la dieta;
- consumo de alcohol, especialmente en combinación con omisión de comidas;
- función renal deficiente;
- deterioro severo de la función hepática;

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

- sobredosis de glimepirida
- ciertas alteraciones no compensadas del sistema endocrino que afecten el metabolismo de carbohidratos o la contra-regulación de la hipoglicemia (como, por ejemplo, alteraciones de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal);
- administración concomitante con algunos medicamentos (ver "interacciones");
- tratamiento con glimepirida en ausencia de indicaciones.

Podría ser necesario ajustar la dosis de glimepirida o el tratamiento integral, si están presentes estos factores de riesgo de hipoglicemia. Esto también se aplica cada vez que se presente alguna enfermedad o que cambie el estilo de vida del paciente.

Los síntomas de hipoglicemia, que reflejan la contra-regulación adrenérgica del organismo (ver Eventos adversos) pueden ser más leves o estar ausentes cuando la hipoglicemia evoluciona gradualmente, en pacientes de edad avanzada, cuando existe neuropatía autonómica o cuando el paciente está recibiendo un tratamiento concomitante con betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas.

Casi siempre la hipoglicemia puede ser rápidamente controlada con la ingesta inmediata de carbohidratos (glucosa o azúcar).

Se sabe por la experiencia con otras sulfonilureas que, independientemente de que las medidas adoptadas inicialmente hayan tenido éxito, puede presentarse un cuadro de hipoglicemia posterior. Por lo tanto los pacientes deberán permanecer bajo riguroso control.

La hipoglicemia severa requiere tratamiento inmediato, seguimiento médico y, en algunas circunstancias, hospitalización.

Tratamiento de pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) con agentes sulfonilureas puede llevar a anemia hemolítica. Dado que la glimepirida pertenece a la clase de los agentes sulfonilureas, se debe tener precaución en pacientes con deficiencia de G6PD y considerar una alternativa de tratamiento no sulfonilurea.

**Para metformina:****Función renal:**

Como metformina es excretada por los riñones se debe determinar los niveles de creatinina sérica antes de comenzar el tratamiento y luego en forma regular:

- al menos anualmente en pacientes con función renal normal
- al menos dos o cuatro veces al año en pacientes con niveles de creatinina sérica al límite de la normalidad y en sujetos ancianos

En sujetos ancianos, la disminución de la función renal es frecuente y asintomática. Se debe tener especial cuidado en situaciones donde la función renal puede estar deteriorada, por ejemplo al iniciar un tratamiento antihipertensivo o diurético y cuando se comience un tratamiento con AINES.

**Administración de medios de contraste Yodados**

Como la administración intravascular de medios de contraste en estudio radiológicos puede llevar a falla renal, metformina, debe ser discontinuada previo a, o al momento del examen y no restituirse hasta 48 horas después, y solo después de que la función renal haya sido re-evaluada y hallada normal.

**Cirugía**

Clorhidrato de metformina, debe discontinuarse 48 horas antes de una cirugía electiva con anestesia general y no debe ser reanudado antes de 48 horas después del procedimiento

**REF.: RF158391/09****Reg. I.S.P. N° F-18.089/10***Otras precauciones.*

- Todos los pacientes deben continuar su dieta con distribuciones regulares de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta restringida en energía
- Las pruebas de laboratorio normales para el monitoreo de la diabetes se deben realizar regularmente.

La metformina sola nunca causa hipoglicemia, sin embargo se recomienda precaución cuando es usada en combinación con insulina o sulfonilureas.

**INTERACCIONES**

Basados en la experiencia con glimepirida y lo que se conoce de otras sulfonilureas, las siguientes interacciones se deben tener en cuenta:

Para Glimepirida

Basado en la experiencia con glimepirida y con otras sulfonilureas las siguientes interacciones han de ser mencionadas

Glimepirida es metabolizada por citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Su metabolismo es conocido por ser influenciado por la administración concomitante de inductores de la CYP2C9 (ej: rifampicina) o inhibidores (ej: fluconazol) del CYP2C9.

Potenciación del efecto de descenso de la glucosa en la sangre y, así, en algunas instancias puede producirse hipoglicemia cuando se toma uno de los siguientes medicamentos, por ejemplo: insulina y otros productos antidiabéticos orales; inhibidores de la ECA; esteroides anabólicos y hormonas masculinas, cloramfenicol, derivados cumarínicos; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina, guanetidina; ifosfamida; inhibidores de la MAO; miconazol; fluconazol; ácido -p-amino-salicílico; pentoxifilina (en altas dosis parenteral); fenilbutazona; azapropazona; oxifenbutazona; probenecid; quinolonas; salicilatos; sulfpirazona; claritromicina; antibióticos sulfonamidas; tetraciclinas; tritocualina; trofosfamida.

Debilitamiento del efecto de descenso del azúcar en la sangre y, así pueden producirse niveles elevados de glucosa en la sangre, cuando se toma uno de los siguientes medicamentos, por ejemplo: acetazolamida; barbitúricos; glucocorticoides; diazóxido; diuréticos; epinefrina(adrenalina) y otros agentes simpaticomiméticos; glucagón; laxantes ( luego de uso prolongado); ácido nicotínico (altas dosis); estrógenos y progestágenos; derivados fenotiazínicos; fenitoína; rifampicina; hormonas tiroideas.

Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, beta bloqueadores, clonidina y reserpina pueden llevar o a una potenciación o debilitamiento del efecto de descenso de glucosa en la sangre.

Bajo la influencia de medicamentos simpaticomiméticos tales como betabloqueadores, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de contra regulación adrenérgica a hipoglicemia pueden estar reducidos o ausentes.

La ingesta aguda y crónica de alcohol puede potenciar o debilitar la acción hipoglicemiante de glimepirida de manera impredecible

El efecto de los derivados cumarínicos pueden ser potenciado o debilitado.

Para metformina

Combinaciones no recomendadas:

Alcohol

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**REF.: RF158391/09****Reg. I.S.P. N° F-18.089/10**

Hay un riesgo incrementado de acidosis láctica en la intoxicación aguda con alcohol, particularmente en caso de:

- Ayuno o malnutrición
- insuficiencia hepática.

Evitar el consumo de alcohol y medicamentos que contengan alcohol

#### Medios de contraste Yodados

La administración intravascular de medios de contraste puede llevar a falla renal, resultando en acumulación metformina y riesgo de acidosis láctica.

La metformina debe ser discontinuada previo a, o al momento del examen y no restitirse hasta 48 horas después, y solo después de que la función renal haya sido re-evaluada y encontrada normal.(ver advertencias y precauciones).

#### *Asociaciones que requieren precauciones de uso:*

Glucocorticoides( por vía sistémica y oral), agonistas beta 2 adrenérgicos, y diuréticos tienen una actividad hiperglicémica intrínseca. Informar al paciente y realizar monitoreo más frecuente de glucosa sanguínea, especialmente al comienzo del tratamiento. Si fuera necesario; ajustar la dosis de la droga antidiabética durante el tratamiento con la otra droga y hasta la discontinuación.

Los inhibidores ECA pueden disminuir los niveles de glucosa sanguínea. Si fuera necesario, ajustar la dosis de la droga antidiabética durante el tratamiento con la otra droga y hasta la discontinuación.

#### **EMBARAZO**

##### Para Glimpirida

No ingerir glimepirida durante el embarazo. De lo contrario hay riesgo de daño para el feto. El paciente debe cambiar a insulina durante el embarazo. Las pacientes que estén planeando quedar embarazadas deben informárselo a su médico. Es recomendable pasar a estas pacientes a insulina

##### Para metformina

Hasta la fecha no hay información epidemiológica relevante. Estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario o fetal, alumbramiento o desarrollo postnatal.

Cuando la paciente planea embarazarse y durante el embarazo, la diabetes no debería ser tratada con metformina pero la insulina debería usarse para mantener los niveles de glucosa en sangre y los más cercano posible a lo normal a fin de disminuir el riesgo de malformaciones fetales asociadas con los niveles anormales de glucosa en sangre.

#### **LACTANCIA**

##### Para Glimpirida

Para prevenir la posible ingestión con la leche materna y posible daño al niño, la glimepirida no debe ser usada en mujeres que están amamantando. Si es necesario, la paciente debe cambiar a insulina, o dejar de amamantar.

##### Para metformina

Metformina es excretada en la leche en ratas. No hay información similar en humanos, se debe tomar la decisión ya sea discontinuar la lactancia o discontinuar la metformina, teniendo en consideración la importancia del compuesto para la madre.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

**CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHICULOS U EFECTUAR TRABAJOS PELIGROSOS**Para Glimepirida

La capacidad de reacción y alerta podrían estar deterioradas debido a hipo- o hiperglicemia, en especial al comienzo del tratamiento, cuando este se modifica o cuando glimepirida no se toma regularmente. Esto podría, por ejemplo, afectar la capacidad de conducir vehículos o de operar maquinarias

Para metformina

La monoterapia con metformina no provoca hipoglicemia y por lo tanto no tiene efecto sobre la habilidad de conducir u operar maquinarias.

Sin embargo, los pacientes deben ser alertados del riesgo de hipoglicemia cuando se usa metformina en combinación con otros agentes antidiabéticos (sulfonilureas, insulina, repaglinida).

<b>FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL</b>
--

**REACCIONES ADVERSAS**Para glimepirida y metformina

El uso de una combinación de ambos compuestos, ya sea como combinación libre o como combinación fija, se asocia con las mismas características de seguridad de uso de cada compuesto por separado.

Para glimepirida

- Desórdenes en el metabolismo y la nutrición

Como resultado de la acción hipoglicemiante de glimepirida puede presentarse hipoglicemia, y podría ser de duración prolongada.

Los posibles síntomas de hipoglicemia son: cefalea, hambre voraz, náuseas, vómitos, laxitud, modorra, trastornos del sueño, desasosiego, agresividad, deficiencia en la concentración, alerta y reacción, depresión, confusión, dificultad al hablar, afasia, trastornos visuales, temblor, parestia, trastornos sensoriales, mareos, debilidad, pérdida del autocontrol, delirio, convulsiones cerebrales, somnolencia, pérdida de conciencia hasta el estado de coma, respiración superficial y bradicardia.

Además, podrían presentarse signos de contra-regulación adrenérgica tales como sudoración, piel fría y húmeda, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

El cuadro clínico de un ataque hipoglicémico severo puede ser similar al de un infarto.

Los síntomas de hipoglicemia casi siempre desaparecen cuando esta se corrige.

- Desórdenes oculares

Alteraciones visuales transitorias, pueden ocurrir especialmente en el inicio del tratamiento, debido a cambios en los niveles de glucosa sanguíneos. La causa es la alteración temporal de la turgencia, y por lo tanto del índice de refracción de los cristalinos (todo esto dependiendo del nivel sanguíneo de glucosa).

- Desórdenes gastrointestinales

Pueden presentarse, ocasionalmente, síntomas gastrointestinales tales como: náuseas, vómitos, sensación de presión ó plenitud en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea.

En casos aislados, podría haber hepatitis, elevación del nivel de las enzimas hepáticas y/o colestasia e ictericia, que podría progresar a insuficiencia hepática con riesgo vital pero que puede ser revertida al discontinuar la glimepirida.

- Desórdenes del sistema sanguíneo y linfático

Trombocitopenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, eritrocitopenia, anemia hemolítica y pancitopenia, las cuales son en general reversibles una vez discontinuado el medicamento.

Podría haber cambios en el hemograma: rara vez, trombopenia y en casos aislados, se puede desarrollar leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis o pancitopenia.

REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

- Desórdenes generales

Ocasionalmente podrían presentarse reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, por ejemplo en forma de prurito, urticaria o exantema. Este tipo de reacciones leves pueden llegar a transformarse en graves, con disnea y disminución de la presión arterial, algunas veces llegando hasta shock. Por lo tanto, en caso de urticaria, se deberá notificar al médico de inmediato

En casos aislados, puede ocurrir disminución en la concentración de sodio sérico y vasculitis alérgica o hipersensibilidad cutánea a la luz.

Para metformina

- Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida del apetito (>10%) ocurren frecuentemente durante el inicio de la terapia y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenir los síntomas gastrointestinales, es recomendable tomar la metformina en 2 a 3 dosis diarias durante o después de las comidas. Un incremento lento de la dosis también puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- sabor metálico (3%) es común

- se ha reportado eritema leve en algunos individuos hipersensibles. La incidencia de estos efectos es considerada como muy rara (< 0,01%)

- El tratamiento a largo plazo con metformina ha sido asociado con una disminución de la absorción de la vitamina B12 con disminución en los niveles séricos, y generalmente sin significancia clínica (<0.01%)

- acidosis láctica (0.03 casos/ 1000 pacientes-año) es muy rara (ver advertencias)

<b>FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL</b>
--

**SOBREDOSIS**

Tratamiento

Tan pronto como se descubre la sobre dosificación con AMARYL®M SR 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 sobre dosificación.

Un control cuidadoso es esencial hasta que el médico esté seguro de que el paciente está fuera de peligro. Debe recordarse que la hipoglicemia puede recurrir después de la recuperación inicial. El nivel de glucosa en sangre del paciente se debe monitorear cuidadosamente durante 24 horas como mínimo.

Para Glimpirida

Signos y síntomas

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

Tratamiento

Tan pronto como se descubre la sobre dosificación con glimepirida 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 sobre dosificación.

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

Algunas veces es necesaria la hospitalización, aunque sea como medida precautoria. Las sobre dosificaciones 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 y hospitalización.

Si, por ejemplo el paciente está inconsciente se sugiere administrar por vía intravenosa una inyección de solución concentrada de glucosa( para adultos: empezar por ejemplo con 40 ml de solución al 20%). Alternativamente, en adultos puede considerarse la administración de glucagón (por ej. en dosis de 0,5 a 1mg, intravenosa, subcutánea o intramuscular).



REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

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

Los pacientes que hayan ingerido cantidades de glimepirida que implican riesgo vital 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 hipoglicemia no recurrirá. El nivel de glucosa en sangre del paciente se debe monitorear cuidadosamente durante 24 horas como mínimo. En casos graves con un curso prolongado, la hipoglicemia o el peligro caer nuevamente en hipoglicemia, de puede persistir por varios días.

#### Para metformina

Con dosis de hasta 85 g de metformina no se ha observado hipoglocemia, sin embargo, en dicha circunstancia ha ocurrido acidosis láctica. La sobredosis o riesgos concomitantes de metformina puede llevar a acidosis láctica la cual es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más efectivo para retirar el lactato y la metformina es la hemodiálisis.

### FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

#### FARMACOCINETICA

La farmacocinética de la glimepirida ( $T_{max}$  y AUC) después de la comida fue similar entre una formulación de liberación sostenida de Amaryl-M SR 2/500 mg y una formulación de liberación inmediata de Amaryl-M 2/500 mg única o Amaryl-M 1/250 mg B.I.D. Mientras tanto, el  $t_{max}$  de metformina fue demorado en la formulación de liberación sostenida comparado con la formulación de liberación inmediata, pero su vida media de eliminación no fue prolongada. La duración de la exposición a metformina después de la comida, fue menor en la formulación de liberación sostenida que en la formulación de liberación inmediata y su tratamiento B.I.D. en dosis divididas en 14% y 23% en promedio respectivamente. Este efecto en la exposición no se considera clínicamente significativo y no hubo diferencia significativa en la seguridad entre los grupos de tratamiento.

*Se proporciona la siguiente información suplementaria:*

Se realizó un estudio cruzado, abierto, de 3 periodos, de 3 tratamientos y de 3 vías en 12 individuos varones coreanos sanos para evaluar los perfiles farmacocinéticas y de seguridad de comprimidos de Amaryl-M y Amaryl-M SR. Los individuos fueron randomizados a una de 3 ramas de tratamiento (Grupo A, B o C). Los individuos en el grupo A recibieron un solo **Amaryl-M SR 2/500 mg** después del desayuno. El grupo B recibió un solo **Amaryl-M 2/500 mg** después del desayuno. El grupo C recibió **Amaryl-M 1/250 mg** después del desayuno y 12 horas más tarde después de la cena. Hubo un período de eliminación farmacológica de 7 días entre cada período de tratamiento.

REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

Parámetros Farmacocinéticos:

	Amaryl-M SR 2/500		Amaryl-M 2/500		Amaryl-M 1/250			
	Glimepirida	Metformina	Glimepirida	Metformina	Glimepirida		Metformina	
	Dosis AM	Dosis AM	Dosis AM	Dosis AM	Dosis AM	Dosis PM	Dosis AM	Dosis PM
Tmax (h)	4,0 [2,0 - 5,0]	5,0 [4,0 - 8,0]	3,5 [2,6 - 8,0]	3,5 [2,0 - 4,0]	3,5 [1,5 - 4,0]	5,0 [1,0 - 8,0]	4,0 [1,0 - 4,0]	4,0 [2,0 - 6,0]
Cmax	179,6 ± 46,5	586,5 ± 153,6	179,6 ± 56,0	861,3 ± 177	93,0 ± 35	58,8 ± 13,8	504,5 ± 136,8	510,2 ± 124,4
AUC24	793,2 ± 206,0	5328,2 ± 1397,8	752,3 ± 180,6	6181,7 ± 1313,7	730,5 ± 184,1		6952,0 ± 1697,0	
t1/2 (h)	9,2	5,7	8,2	5,5	3,0		3,1	

Los valores están presentados como media ± SD excepto Tmax: mediana [mín – máx]

Los valores de Cmax y AUC de una dosis fija de un producto combinado (comprimido de glimepirida 2 mg y metformina SR 500 mg) cumplieron los criterios de bioequivalencia cuando se compararon con los valores del producto de la combinación libre del comprimido de glimepirida 2 mg y el comprimido de metformina 500 mg de liberación sostenida.

Se proporciona la siguiente información suplementaria:

Se realizó un estudio cruzado, randomizado, abierto, de 2 periodos, de 2 tratamientos, y de 2 secuencias de dosis única en 50 individuos varones asiáticos sanos en condiciones de ayuno para evaluar la bioequivalencia entre una combinación de dosis fija (comprimidos de glimepirida 2 mg y metformina SR 500 mg) versus la combinación libre de comprimido de glimepirida 2 mg y comprimido de metformina 500 mg de liberación sostenida. Hubo un periodo de eliminación farmacológica de 7 días entre cada periodo de tratamiento.

Parámetros Farmacocinéticos:

	Combinación Fija (Producto de Prueba)		Combinación Libre (Producto de Referencia)	
	Glimepirida	Metformina	Glimepirida	Metformina
Tmax(h)	3,61 ± 0,90	3,80 ± 0,80	3,74 ± 0,86	3,88 ± 0,87
Cmax	180,95 ± 72,16	633,10 ± 158,61	173,24 ± 71,84	651,75 ± 149,09
AUC0-t	1190,62 ± 1453,61	4336,13 ± 1728,10	1200,91 ± 1478,61	4832,42 ± 1768,32
AUC0-inf	1725,85 ± 3246,21	4579,54 ± 1839,57	1619,88 ± 2737,86	5090,97 ± 1891,80
t1/2 (h)	6,85 ± 9,58	3,70 ± 0,87	6,22 ± 7,44	3,83 ± 0,91

Los valores están presentados como media ± SD

## FARMACODINAMIA

### Glimepirida

La Glimepirida es una sustancia hipoglicemiante oralmente activa perteneciente al grupo de las sulfonilureas. Puede ser usada en diabetes no- insulino dependiente.

Glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina en las células Beta del páncreas.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL****REF.: RF158391/09****Reg. I.S.P. N° F-18.089/10**

Tal como en otras sulfonilureas este efecto se basa en un aumento de la sensibilidad de las células pancreáticas Beta al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, glimepirida parece tener marcados efectos extra-pancreáticos lo cual también se ha postulado para otras sulfonilureas.

**Liberación de insulina:**

Las sulfonilureas regulan la secreción de insulina cerrando los canales ATP sensibles al potasio en la membrana celular de las células Beta. El cierre de los canales de potasio induce la despolarización de las células Beta y resulta, a través de la apertura de los canales de calcio, en un aumento de la afluencia de calcio a la célula.

Esto lleva a la liberación de insulina mediante exocitosis.

Glimepirida se une con una alta tasa de intercambio a una proteína de membrana de la célula Beta la cual se encuentra asociada con los canales ATP sensibles al potasio, pero es diferente al sitio de unión normal de las sulfonilureas.

**Actividad extra-pancreática:**

Los efectos extra-pancreáticos son por ejemplo un aumento de la sensibilidad a insulina del tejido periférico y un descenso del consumo de insulina por el hígado.

La absorción de glucosa desde la sangre a los músculos periféricos y tejidos adiposos ocurre vía proteínas transportadoras especiales, localizadas en las membranas celulares. El transporte de glucosa a estos tejidos es la tasa de paso limitante en el uso de glucosa. Glimepirida aumenta muy rápido el número de moléculas transportadoras de glucosa activa en las membranas plasmáticas de las células del músculo y de las células adiposas, lo que resulta en la estimulación de la absorción de glucosa.

Glimepirida aumenta la actividad de la fosfolipasa C específica glicosil-fosfatidilinositol la cual puede ser correlacionada con la lipogénesis inducida por la droga y la glicogénesis en células adiposas y musculares aisladas.

Glimepirida inhibe la producción de glucosa en el hígado mediante el aumento de la concentración intracelular de fructosa-2,6-bisfosfato, la cual inhibe la gluconeogénesis.

**Metformina**

Metformina es una biguanida con efectos anti hiperglicemiantes, bajando la glucosa plasmática basal y la postprandial. No estimula la secreción de insulina y por lo tanto no produce hipoglicemia.

Metformina puede actuar a través de tres mecanismos:

- Reduciendo la producción de glucosa hepática por medio de la inhibición de la gluconeogénesis y la glicogenolisis.
- En el músculo, aumentando modestamente la sensibilidad de insulina, mejorando la absorción periférica de glucosa y su utilización.
- Retrasando la absorción intestinal de glucosa.

Metformina estimula la síntesis intracelular de glicógeno actuando en la glicógeno-sintetasa.

Metformina aumenta la capacidad de transporte de tipos específicos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT-1 y GLUT-4).

En humanos, independientemente de su acción en la glicemia, metformina tiene efectos favorables en el metabolismo de los lípidos. Esto ha sido demostrado a dosis terapéuticas, en estudios clínicos controlados de mediano a largo plazo: metformina reduce el colesterol total, LDL<sub>c</sub> y los niveles de triglicéridos.

**Eficacia clínica/Estudios clínicos**

Se realizó un estudio de grupo paralelo de 16 semanas a doble ciego, doble simulación, de dos ramas, para comparar la eficacia y seguridad de glimepirida/metformina SR 2/500 mg diaria (OD) versus glimepirida/metformina 1/250 mg dos veces al día (BID) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM T2).

**REF.: RF158391/09****Reg. I.S.P. N° F-18.089/10**

Los pacientes (N=207) fueron randomizados a glimepirida/metformina SR OD administrada con la comida de la mañana o bien a glimepirida/metformina BID administrada con la comida de la mañana y la noche. El objetivo primario fue demostrar la equivalencia entre glimepirida/metformina SR 2/500 mg OD y glimepirida/metformina 1/250 mg BID, basada en el cambio medio de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) desde el inicio hasta el punto final (semana 16).

La HbA1c inicial fue 8,05 % en el grupo de glimepirida/metformina SR OD y 8,13 % en el grupo de glimepirida/metformina BID. Al final del estudio, la HbA1c fue disminuida en 0,59 % (media ajustada = 0,61 %) a un valor medio de 7,47 % para glimepirida/metformina SR OD y en 0,67 % (media ajustada = 0,65 %) a 7,46 % para glimepirida/metformina BID. La diferencia en la media ajustada entre los dos grupos de tratamiento fue 0,04 % con (-0,16 %, 0,24 %) de su intervalo de confianza. Por esto, el intervalo de confianza de 95% bilateral para la diferencia en el cambio de la HbA1c existió dentro del rango de equivalencia (-0,5%, +0,5%).

Con respecto a la hipoglicemia nocturna, no hubo diferencia significativa entre los dos grupos. Asimismo, no se observó significancia estadística entre los grupos de tratamiento basado en la frecuencia de la hipoglucemia. No se observó significancia estadística entre los dos grupos con respecto a los efectos adversos, aunque su ocurrencia fue menor en el grupo de tratamiento con glimepirida/metformina SR.

**INFORMACIÓN DE SEGURIDAD NO CLINICA****Glimepirida**

Los efectos preclínicos observados ocurrieron a exposiciones lo suficientemente en exceso de la exposición humana máxima como para indicar pequeña relevancia en el uso clínico, o que fueron debidas a la acción farmacodinámica (hipoglicemia) del compuesto. Este hallazgo esta basado en estudios de farmacología de seguridad convencional, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, carcinogenicidad, y toxicidad reproductiva. En el último (cubriendo embriotoxicidad, teratogenicidad y toxicidad del desarrollo), los efectos adversos observados fueron considerados secundarios a los efectos hipoglicemicos inducidos por el compuesto en las hembras y en los descendientes.

**Metformina**

Información no clínica para metformina revela que no hay un peligro especial para humanos basado en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogenico, toxicidad en la reproducción.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura no superior de 30° C en lugar seco.  
Venta bajo receta médica

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Mayor información disponible en el Dpto. Médico de sanofi-aventis Tel. 3667014.  
Av. Andrés Bello 2711, oficina 1202, Las Condes**

REF.: RF158391/09

Reg. I.S.P. N° F-18.089/10

**Referencias Bibliográficas**

1. UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 28: a randomized trial of efficacy or early addition of metformin in sulfonylurea-treated type-2 diabetes. *Diabetes Care* (1998) 21: 87-92.
2. Campbell R.K., White J.R., Saulie B.A. Metformin: a new oral biguanide. *Clin Ther* (1996) 18: 360-371.
3. Goodarzi M.O., Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes. Metab.* (2005) 7: 654-665.
4. Steppel J.H., Horton E.S. Beta-cell failure in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab. Rep.* (2004) 4: 169-175.
5. Brown J.B., Nichols G.A., Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* (2004) 27: 1535-1540.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 49: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with Type 2 diabetes mellitus. *JAMA* (1999) 281: 2005-2012.
7. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* *Diabetes Care* (2008) 31: 173-175
8. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh H-C, Marinopoulos S, Wiley C, Selvin E, Wilson R, Brancati FL. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* (2007) 147: 386-399
9. Penformis A. Drug compliance in type 2 diabetes: role of drug treatment regimens and consequences on their benefits *Diabetes Metab.* (2003) 29 (2 Pt 3) : S31-37.
10. Dailey G, Kim M.S., Lian J.F. Patient compliance and persistence with antihyperglycemic drug regimens: evaluation of a medicaid patient population with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* (2001) 23: 1311-1320.
11. Pan F, Chernew ME, Fendrick AM. Impact of fixed-dose combination drugs on adherence to prescription medications. *J Gen Intern Med* (2008) 23: 611-614
12. Guillausseau P.J. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabetes Metab.*(2003) 29: 79-81.
13. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *The American Journal of Managed Care* (2008); 14: 71-75.
14. Seufert J., Lubben G., Dietrich K., Bates P.C.A. Comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* (2004) 26: 805-818.
15. Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am. J. Med.* (2000) 108: 15S-22S.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL