

ADIUVAN®
GLIMEPIRIDA
Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Argentina

FÓRMULA:

Cada comprimido de 2 mg contiene:

Glimepirida.....	2,00 mg
Celulosa microcristalina.....	70,00 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Lactosa.....	79,90 mg
Povidona.....	6,40 mg
Estearato de magnesio.....	1,58 mg
Colorante índigo carmin.....	0,12 mg

Cada comprimido de 4 mg contiene:

Glimepirida.....	4,00 mg
Celulosa microcristalina.....	67,80 mg
Almidón glicolato de sodio.....	10,00 mg
Lactosa.....	80,00 mg
Povidona.....	6,40 mg
Estearato de magnesio.....	1,55 mg
Oxido de hierro amarillo.....	0,25 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente hipoglucemiante oral.

INDICACIONES:

Está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente (tipo II), en todos los casos en que los niveles de glucemia no puedan controlarse adecuadamente por dieta, ejercicio físico y disminución de peso. Cuando disminuye la eficacia de la glimepirida (insuficiencia secundaria parcial) puede ser administrada junto con insulina. La glimepirida también puede combinarse con otros antidiabéticos orales, no betaicotropicos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

La glimepirida es una sustancia hipoglucemiante, oralmente activa, que pertenece al grupo de las sulfonilureas. Puede ser utilizada en casos de diabetes mellitus no insulino-dependiente. La glimepirida actúa principalmente estimulando la liberación de insulina de las células beta pancreáticas. Al igual que en el caso de otras sulfonilureas, este efecto se basa en un aumento de la respuesta de las células beta pancreáticas al estímulo fisiológico de la glucosa. Además, la glimepirida parece poseer marcados efectos extrapancreáticos (E): Aumento de la sensibilidad del tejido periférico por insulina, disminución de la absorción de insulina por el hígado), también postulados en el caso de otras sulfonilureas. La glimepirida aumenta la actividad de la fosfolipasa C glicosil-fosfatidil-inositol-específica, que puede correlacionarse con la lipogénesis y gluconeogénesis inducida por la droga en células grasas y musculares aisladas.

La glimepirida inhibe la producción de glucosa en el hígado al aumentar la concentración intracelular de fructosa-2,6- difosfato, que inhibe la gluconeogénesis.

FARMACOCINÉTICA:

La glimepirida es completamente absorbida en el tracto gastrointestinal y la biodisponibilidad por vía oral es de 100%.

Después de la administración oral el tiempo medio (Tmax) para obtener la concentración plasmática máxima (Cmax) es de 2 a 3 horas.

Cuando la glimepirida fue administrada junto con alimentos, el Tmax se incrementó ligeramente (12%) y la media de Cmax y AUC decrecieron ligeramente (8 y 9% respectivamente).

Después de la inyección IV a sujetos sanos, el volumen de distribución fue de 8,8 litros y la unión a proteínas plasmáticas fue alta (>99,5%). Se metaboliza completamente por biotransformación oxidativa.

Los metabolitos principales son el ciclohexilhidroximetil derivado (M1) y el carboxil derivado (M2). Se ha observado que el citocromo P450 II C9 está involucrado en la biotransformación de la glimepirida a M1. M1 es posteriormente metabolizado a M2 por una o más enzimas citosólicas. En modelos animales se ha observado que M1 posee 1/3 de la actividad farmacológica de la glimepirida, no obstante, el efecto de M1 sobre la disminución de los niveles de glucosa no ha sido completamente elucidado.

Cuando 14C- glimepirida fue administrada oralmente, aproximadamente el 60% de la radioactividad total fue recuperada en la orina en 7 días, correspondiendo

a los derivados M1 (predominante) y M2 el 80-90%. Aproximadamente el 40% de la radiactividad total fue recuperada en heces, correspondiendo a los derivados M2 (predominante) y M1 el 70%. No fue recuperada glimepirida sin modificar ni en heces ni en orina. Después de la administración IV, no se observó excreción biliar de glimepirida o su metabolito M1.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Dosis inicial y titulación de la dosis:

El tratamiento con glimepirida debe iniciarse con 1 mg una vez por día. La dosis diaria puede aumentarse de acuerdo a los resultados del control de glucemia.

El aumento debe realizarse en forma gradual, por ejemplo a intervalos de una a dos semanas y según los siguientes incrementos: 1 mg - 2 mg - 3 mg - 4 mg - 6 mg - 8 mg.

Rango de dosis en pacientes con diabetes bien controlada:

La dosis diaria habitual en pacientes con diabetes bien controlada es de 1 a 4 mg de glimepirida. Dosis diarias de mas de 6 mg, sólo son efectivas en un pequeño número de pacientes.

Frecuencia y distribución de la dosis:

El médico debe decidir la frecuencia y la distribución de la dosis teniendo en cuenta el estilo de vida del paciente. Por lo general, una sola dosis diaria es suficiente. Se recomienda tomar esta dosis antes de un desayuno abundante o, en caso de no desayunar, inmediatamente antes de la primera comida principal. Es muy importante no omitir comidas después de haber ingerido los comprimidos.

Ajuste subsiguiente de la dosis:

Como la mejoría en el control de la diabetes está relacionada en sí misma con una mayor sensibilidad a la insulina, la necesidad de glimepirida puede disminuir a medida que continúa el tratamiento. Por lo tanto, para evitar que cause hipoglucemia debe considerarse disminuir adecuadamente la dosis o interrumpir la terapia con glimepirida.

Debe considerarse un ajuste de la dosis cada vez que:

- Cambie el peso del paciente
- Cambie el estilo de vida del paciente
- Aparezcan factores que causen una mayor susceptibilidad a la hipo o hiperglucemia (Ver Precauciones y Advertencias).

Duración del tratamiento:

El tratamiento con glimepirida implica normalmente una terapia prolongada.

Sustitución de otros antidiabéticos orales por glimepirida:

No existe una relación exacta entre la dosificación de la glimepirida y la de otros antidiabéticos. Cuando se sustituyen otros antidiabéticos orales con glimepirida, se recomienda utilizar el régimen de dosificación inicial, comenzando con dosis diarias de 1 mg, incluso en los casos donde el paciente esté sustituyendo la dosis máxima del otro antidiabético oral. Debe tomarse en cuenta la potencia y la duración del efecto antidiabético anterior. Puede ser necesaria una interrupción en la medicación con el fin de evitar la suma de efectos que pueden ocasionar hipoglucemia.

Administración:

Los comprimidos de **ADIUVAN®** deben ingerirse enteros con suficiente cantidad de líquido (alrededor de 1/2 vaso de agua).

CONTRAINDICACIONES:

La glimepirida no está indicada en el tratamiento de la diabetes mellitus (tipo I) insulino-dependiente (por ejemplo para el tratamiento de diabéticos con antecedentes de cetoacidosis), de cetoacidosis diabética, precoma o coma diabético.

La glimepirida no debe administrarse:

- A pacientes hipersensibles a la glimepirida, a otras sulfonilureas, o otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo y Lactancia.

No se tiene experiencia respecto del empleo de la glimepirida en pacientes con deterioro severo de la función hepática y en pacientes dializados. En pacientes con deterioro severo de la función renal o hepática, está indicado sustituir la glimepirida por insulina, para lograr un control metabólico óptimo.

ADVERTENCIAS:

En un estudio realizado para evaluar la efectividad de los hipoglucemiantes en prevenir o retrasar las complicaciones vasculares en pacientes con diabetes no insulino-dependiente, se observó que la administración de hipoglucemiantes orales está asociada con un incremento en la mortalidad cardiovascular en comparación con el tratamiento con dieta sola o dieta + insulina. Aunque sólo una droga del tipo sulfonilurea (tolbutamida) fue incluida en este estudio, es prudente considerar que esta advertencia puede también aplicarse a otros hipoglucemiantes orales de esta clase, teniendo en cuenta las similitudes en su estructura química y mecanismo de acción.

PRECAUCIONES:

Hipoglucemia: Todas las sulfonilureas son capaces de producir hipoglucemia severa. La apropiada selección del paciente, dosis e instrucciones son importantes para evitar los episodios de hipoglucemia. Los pacientes con insuficiencia renal pueden ser más sensibles al efecto hipoglucemiante de la glibeprida. Se recomienda en este tipo de pacientes, una dosis inicial de 1 mg por día, seguida de una apropiada titulación de la dosis. Los pacientes debilitados o mal nutridos, y aquellos con insuficiencia adrenal, pituitaria o hepática son especialmente susceptibles a la acción hipoglucemiante de este tipo de agentes. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en pacientes geriátricos o que reciben bloqueantes beta adrenérgicos o agentes simpaticolíticos. La hipoglucemia ocurre más frecuentemente cuando la ingesta de calorías es deficiente, después de un ejercicio severo o prolongado, cuando se ingiere alcohol o cuando se toman concomitantemente más de un hipoglucemiante oral.

Pérdida de control de la glucemia: Cuando un paciente estabilizado en cualquier régimen diabético es expuesto a situaciones tales como: fiebre, trauma, infección o cirugía, el control de la glucemia puede perderse. En estos casos, puede ser necesario administrar insulina en combinación con la glibeprida o incluso administrar insulina como monoterapia. La efectividad de cualquier hipoglucemiante oral, incluyendo la glibeprida, disminuye a lo largo de la terapia, esto puede deberse a una progresión de la enfermedad o a una disminución en la respuesta a la droga. Este fenómeno es conocido como falla secundaria, para distinguirlo de la falla primaria, en la cual la droga es inactiva en pacientes a los cuales es administrada por primera vez. En el caso de falla secundaria, la monoterapia con glibeprida debe ser reemplazada por una terapia concomitante de glibeprida + insulina. Esta terapia combinada puede incrementar el riesgo de hipoglucemia. Test de laboratorio: La glucemia debe ser dosada periódicamente para determinar la respuesta terapéutica. La hemoglobina glicosilada debería también ser monitoreada, cada 3 a 6 meses, para un control más preciso de la glucemia a largo plazo.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

La acción hipoglucémica de las sulfonilureas puede ser potenciada por ciertas drogas, incluyendo antiinflamatorios no esteroides y otras drogas que tiene una elevada unión a proteínas plasmáticas, tales como los salicilatos, sulfonamidas, doramfenicol, cumarinas, probenecid, inhibidores de la monoaminoxidasa y bloqueantes beta adrenérgicos.

Ciertas drogas tienden a producir hiperglucemia y pueden conducir a la pérdida del control de la glucemia. Estas drogas incluyen las tiazidas y otros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, productos tiroideos, estrógenos, anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos e isoniazida.

Pueden presentarse interacciones entre la glibeprida y otras drogas metabolizadas por el citocromo P450 II C9 que incluye también a la fenitoína, diclofenac, ibuprofen, naproxen y ácido mefenámico.

EMBARAZO Y LACTANCIA:

La glibeprida no debe administrarse durante el embarazo debido al riesgo para el feto. Durante el embarazo debe sustituirse la glibeprida por insulina.

Para evitar la posible ingestión junto con la leche materna, y un posible daño al lactante, la glibeprida no debe administrarse a mujeres en período de lactancia. De ser necesario, la paciente debe sustituir la glibeprida por insulina, o interrumpir la lactancia.

USO PEDIÁTRICO:

La seguridad y eficacia no ha sido establecida en niños.

EFFECTOS ADVERSOS:

Hipoglucemia: Generalmente se produce cuando existe un desequilibrio entre la dosis de glibeprida, la ingesta de hidratos de carbono, el ejercicio físico y los demás factores que influyen sobre el metabolismo.

Los posibles síntomas de hipoglucemia incluyen: cefalea, hambre voraz, náuseas, vómitos, fatiga somnolencia, trastornos del sueño, intranquilidad, agresividad, falta de concentración, disminución de la capacidad de reacción y del estado de alerta, depresión, confusión, trastornos del habla, afasia, trastornos de la visión, temblor, parestia, trastornos sensoriales, mareos, debilidad, pérdida del control, delirio, convulsiones, pérdida del conocimiento hasta coma, respiración superficial y bradicardia.

Además pueden presentarse signos de contrarregulación adrenérgica tales como sudoración, humedecimiento de la piel, ansiedad, taquicardia, hipertensión, palpitaciones, angina de pecho y arritmias cardíacas.

Estos síntomas generalmente desaparecen una vez normalizada la glucemia.

Vista: Especialmente al iniciar el tratamiento, puede notarse insuficiencia visual transitoria debido al cambio en los niveles de glucemia.

Tracto digestivo: Ocasionalmente, pueden aparecer trastornos gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, pesadez de estómago, sensación de plenitud en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea. En casos aislados puede darse un aumento de los niveles de enzimas hepáticas. Las sulfonilureas pueden, en casos aislados, causar insuficiencia hepática (por ejemplo: con colestasis e ictericia) y hepatitis que también puede conducir a insuficiencia hepática con amenaza para la vida del paciente.

Cuadro hemático: Bajo ciertas circunstancias pueden producirse alteraciones en el hemograma con riesgo de muerte. Ocasionalmente: trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia (por mielosupresión).

Otros efectos secundarios: Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones alérgicas o pseudoalérgicas, por ejemplo en forma de prurito, urticaria o exantemas.

La experiencia con otras sulfonilureas sugiere que este tipo de reacciones leves pueden llegar a transformarse en graves; e incluso con riesgo para la vida, con disnea y disminución de la presión arterial, algunas veces llegando hasta shock. Por lo tanto, en caso de manifestarse urticaria deberá notificarse de inmediato al médico.

En casos aislados, puede disminuir la concentración sérica de sodio y; basándose en la experiencia obtenida con otras sulfonilureas, puede aparecer vasculitis alérgica o hipersensibilidad de la piel a la luz.

En caso de presentarse un efecto no deseado, el paciente debe consultar con el médico.

La capacidad de reacción puede estar afectada debido a la hipoglucemia o hiperglucemia, en especial al comienzo del tratamiento o al realizarse un cambio del mismo o cuando la glibeprida no se toma regularmente. Esto puede afectar la capacidad de conducir vehículos o de operar máquinas.

SOBREDOSIFICACIÓN:

La sobredosificación de sulfonilureas, incluyendo la glibeprida, puede producir hipoglucemia. Síntomas de moderada hipoglucemia sin pérdida de conocimiento o hallazgos neurológicos deben ser tratados rápidamente con glucosa por vía oral. Si la hipoglucemia es severa debe administrarse al paciente una solución de glucosa concentrada (50%) por vía IV. Luego, se debe continuar administrando glucosa pero en una solución más diluida (10%) hasta que los niveles de glucosa se mantengan en 100 mg/dl. Los pacientes deben ser monitoreados durante 24-48 horas debido a que la hipoglucemia puede recurrir después de una aparente recuperación clínica.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría "R. Gutiérrez": (011) 4962-6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777**

PRESENTACIÓN:

ADIUVAN® 2 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos.

ADIUVAN® 4 mg: Envases conteniendo 30 comprimidos.

CONSERVACIÓN:

Mantener lejos del calor y la luz solar directa. Conservar a una temperatura entre 15 y 30 °C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el
Ministerio de Salud.
Certificado N°49.090



LAZAR

Dr. LAZAR y Cia. S.A.Q. e I.

Av. Vélez Sársfield 5853/5855

B1605EPI Munro, Pcia. De Buenos Aires

Directora Técnica: Daniela A. Casas,

Farmacéutica y Bioquímica.

Ultima revisión del prospecto: 13/09/2000

**36531/2
P260**