



# HIPOGLUT® 2 - 4

## GLIMEPIRIDA 2 y 4 mg

Venta Bajo Receta  
Industria Argentina

Comprimidos

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido de **HIPOGLUT® 2** contiene:

Glimepirida ..... 2 mg

Excipientes: FD & C Azul N° 2 laca aluminica, Óxido de hierro amarillo, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona K 25, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio .....c.s.

Cada comprimido de **HIPOGLUT® 4** contiene:

Glimepirida ..... 4 mg

Excipientes: FD & C Azul N° 2 laca aluminica, Lactosa monohidrato, Croscarmelosa sódica, Povidona K 25, Celulosa microcristalina, Estearato de magnesio .....c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipoglucemiante oral.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La glimepirida disminuye la glucemia estimulando la liberación de insulina por las células  $\beta$  del páncreas funcionando e incrementando, por acción extrapancreática, la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona.

### INDICACIONES

Tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente (Tipo II) que no puede ser controlada con la dieta y el ejercicio. Tratamiento adyuvante en asociación a insulina de la hiperglucemia no controlable con un agente hipoglucemiante oral, dieta y ejercicio.

### FARMACOCINÉTICA

Posterior a la administración oral, la glimepirida se absorbe en el orden del 100 % por el tracto gastrointestinal.

En voluntarios sanos, la administración concomitante de la droga con alimentos reflujo levemente (8 y 9 %, respectivamente) la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x.}$ ) y el área bajo la curva mientras que el tiempo promedio para alcanzar la  $C_{m\acute{a}x.}$  se incrementó levemente (12 %).

El volumen de distribución de la glimepirida luego de la administración intravenosa en voluntarios sanos fue de 8,8 litros, y la depuración corporal total fue de 47,8 litros por minuto.

La afinidad de la droga por las proteínas plasmáticas es muy elevada (> 99,5 %).

La glimepirida es metabolizada completamente por biotransformación oxidativa a nivel hepático, en su principal metabolito, el compuesto cicloexil hidroxil metilo ( $M_1$ ) mediante el subsistema del citocromo P 450 II C9. El  $M_1$  es a su vez metabolizado al compuesto carboxilado ( $M_2$ ) por una o varias enzimas citosólicas. El  $M_1$ , a diferencia del  $M_2$ , ha demostrado en modelos animales poseer aproximadamente 1/3 de la actividad farmacológica del compuesto de origen.

La vida media de la droga fue de aproximadamente 5,3 horas cuando se administró en una dosis única por vía oral en voluntarios sanos y de aproximadamente 5 y 9,2 horas luego de administración a dosis únicas y múltiples respectivamente, en pacientes diabéticos no insulino-dependientes.

Los tiempos para alcanzar la concentración pico y el efecto pico oscilaron entre 2 y 3 horas. Luego de la administración oral aproximadamente el 60 % de la droga es eliminada por riñón, principalmente en forma de  $M_1$  y  $M_2$  (80 - 90 %) dentro de los 7 días, mientras que el 40 % restante es eliminado por materia fecal en forma de metabolitos.

No se ha observado excreción biliar de la glimepirida o de sus metabolitos posterior a su administración intravenosa.

### POSOLOGÍA

#### Adultos

#### Monoterapia

*Dosis Inicial:* 1 a 2 mg por vía oral una vez al día con el desayuno o el almuerzo.

*Dosis de mantenimiento:* 1 a 4 mg por vía oral una vez al día. En caso de requerirse dosis mayores a 2 mg, los incrementos no deberán superar los 2 mg por cada una o dos semanas; para ello debe basarse en la respuesta según los valores de la glucemia.

En los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal, iniciar el tratamiento con 1 mg vía oral, una vez al día.

#### Tratamiento combinado con insulina

*Vía oral:* 8 mg una vez al día, con el desayuno o el almuerzo.

La dosis máxima para adultos es de 8 mg una vez al día.

Ante el olvido de una toma, o retraso en el horario de administración no aumentar la dosis diaria y consultar al médico tratante.



## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga, a otras sulfonilureas, a otras sulfonamidas o a cualquiera de los componentes del producto.

Embarazo. Lactancia. Cetoacidosis diabética. Dada la escasa experiencia publicada respecto al uso de la droga en pacientes con deterioro severo de la función renal o hepática, en estos casos en particular, se sugiere la sustitución por insulina especialmente para alcanzar un control metabólico óptimo. En caso de situaciones altamente estresantes (Ej.: trauma, cirugía, infecciones severa, fiebre, etc.) donde podría verse deteriorado el control de la glucemia, podría ser necesario un cambio temporario a insulina con el fin de corregir rápidamente el perfil metabólico.

## ADVERTENCIAS

En aquellos pacientes cuya diabetes se controla habitualmente con dieta y ejercicio, y que presentan una pérdida en el control de la glucemia, pueden beneficiarse con el tratamiento temporario con glibeipirida.

Para sustituir otro agente hipoglucemiante oral por glibeipirida, con excepción de la clorpropamida, no se requiere un periodo de transición. Los pacientes previamente tratados con clorpropamida requieren un periodo de monitoreo estricto de la glucemia durante 1 a 2 semanas luego de su suspensión y de la incorporación de la glibeipirida debido a la retención prolongada de la clorpropamida en el organismo.

En algunos pacientes puede producirse una falta de respuesta a la terapia con hipoglucemiantes orales. Ello es debido a un incremento en la severidad de la diabetes o a una disminución en la respuesta a la medicación requiriendo del tratamiento combinado con insulina cuando la glucemia en ayunas supera los 150 mg/dl en plasma o suero.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento combinado con insulina y glibeipirida aumenta los riesgos potenciales para desarrollar hipoglucemia.

En la fase inicial del tratamiento, podría verse incrementado el riesgo de hipoglucemia por lo que es necesario monitorear cuidadosamente los factores que favorecen la aparición de hipoglucemia; entre ellos se encuentran: Renuencia (más comúnmente en pacientes mayores) o incapacidad de cooperación; alimentación deficiente, alteración de los horarios o saltar comidas; desequilibrio entre el ejercicio físico y la ingesta de hidratos de carbono; consumo de alcohol; función renal deficiente; deterioro severo de la función hepática; sobredosis de **HIPOGLUT<sup>®</sup>**; alteraciones no compensadas del sistema endocrino que afecten el metabolismo de los hidratos de carbono o la contraregulación de la hipoglucemia (desórdenes de la función tiroidea e insuficiencia pituitaria anterior o corticoadrenal); administración concomitante con algunos fármacos (ver *Interacciones Farmacológicas*); Tratamiento con **HIPOGLUT<sup>®</sup>**, cuando no correspondía a ninguna indicación médica.

Se deberá ajustar la dosificación de **HIPOGLUT<sup>®</sup>** o su tratamiento íntegro, si se presentan estos u otros factores de riesgo para hipoglucemia. Este criterio también se aplica, a la presencia de enfermedades que puedan alterar la glucemia o a los cambios en el estilo de vida del paciente.

## PRECAUCIONES

El paciente diabético bajo tratamiento hipoglucemiante deberá ser instruido sobre las medidas higiénico-dietéticas más apropiadas para el control de su enfermedad y sobre el reconocimiento precoz de los síntomas de hipoglucemia, hiperglucemia y cetoacidosis.

Asimismo, se le deberá informar sobre la necesidad de cumplir correctamente el tratamiento y de contactarse inmediatamente con el médico tratante ante la aparición de manifestaciones sugestivas de desbalance metabólico. Para determinar la respuesta a la medicación deberá realizarse el monitoreo periódico de la glucemia y de la hemoglobina glicosilada (cada 3 a 6 meses).

Los síntomas de hipoglucemia que reflejan la contraregulación adrenérgica (ver *reacciones adversas*) podrían ser leves o estar ausentes cuando la hipoglucemia se desarrolla gradualmente (ancianos), cuando exista neuropatía autonómica o en pacientes con tratamiento concomitante con betabloqueantes, clonidina, reserpina, guanetidina u otras drogas simpaticolíticas.

La mayoría de las veces la hipoglucemia puede ser rápidamente controlada con la ingesta de carbohidratos (azúcar o glucosa). Es sabido, por otras sulfonilureas, que a pesar de las contramedidas exitosas, la hipoglucemia puede recurrir; por este motivo los pacientes deberán permanecer bajo estricto control y monitoreo médico. La capacidad de alerta y reacción podrían verse deterioradas debido a hipo o hiper glucemia especialmente al inicio del tratamiento, cuando éste se modifique o cuando **HIPOGLUT<sup>®</sup>** no sea ingerido regularmente. Estos estados podrían afectar la capacidad de conducir u operar maquinarias.

## Interacciones farmacológicas

Podría ocurrir potenciación del efecto hipoglucemiante y por lo tanto podría presentarse hipoglucemia cuando se ingiera **HIPOGLUT<sup>®</sup>** junto con las siguientes drogas:

Insulina u otros antidiabéticos orales, inhibidores de la ECA, esteroides anabólicos u hormonas sexuales masculinas, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, inhibidores de la MAO, ifosfamida, guanetidina, fluoxetina, fibratos, feniramidol, fenfluramina, miconazol, ácido para-amino-salicílico, pentoxifilina (particularmente dosis parenterales altas), fenilbutazona, azapropazona, oxifenbutazona, probencid, quinolonas, salicilatos, sulfipirazona, antibióticos sulfonamídicos, tetraciclinas, ritrocualina, trosfosfamida.

Podría ocurrir debilitamiento del efecto antidiabético y consecuentemente aumento de la glucemia (hiperglucemia) cuando se ingiera **HIPOGLUT<sup>®</sup>** junto con las siguientes drogas:

Acetalamida, barbitúricos, corticosteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) u otros agentes simpaticomiméticos, glucagón, laxantes (particularmente después del uso prolongado), ácido nicotínico (particularmente en dosis altas), estrógenos y progestágenos, fenotiazinas, fenitoína, rifampicina, hormonas tiroideas.

Tanto la potenciación como el debilitamiento del efecto antidiabético, podrían surgir como consecuencia de los antagonistas de los receptores H2, betabloqueantes, clonidina y reserpina.

Los signos de contraregulación adrenérgica a la hipoglucemia, podrían estar reducidos o ausentes en presencia de drogas simpaticolíticas tales como betabloqueantes, clonidina, guanetidina y reserpina.

Tanto el consumo agudo o crónico de alcohol, podría potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de **HIPOGLUT<sup>®</sup>** de manera impredecible. Lo mismo podría observarse para el consumo de jugo de pomelo.

El efecto de los derivados cumarínicos, podría verse potenciado o debilitado.

## Carcinogénesis y tumorigénesis

En estudios experimentales, sobre ratas que recibieron glibeipirida a dosis de aproximadamente 340 veces la dosis máxima recomendada para humanos, en base a la superficie corporal, no demostraron potencial carcinogénico.

No obstante, en ratones se observó un aumento en la incidencia de adenomas pancreáticos benignos dosis dependientes con dosis de hasta 35 veces la máxima recomendada para humanos en base a la superficie corporal. La aparición de estos adenomas fue atribuida a la estimulación pancreática crónica.

#### **Mutagénesis**

En estudios tanto "in vitro" como "in vivo" no se observaron evidencias de mutagénesis.

#### **Embarazo y reproducción**

En los estudios experimentales de reproducción no se observaron alteraciones en la fertilidad con la administración de la droga.

No se han realizado estudios durante el embarazo en humanos, no obstante, como sucede con otras sulfonilureas, la glimepirida podría producir hipoglucemia en el feto y en el recién nacido de madres que reciben la droga. La duración de la hipoglucemia severa presente en los neonatos de madres tratadas con sulfonilureas de vida media prolongada fue de 4 a 10 días. No debe ingerirse **HIPOGLUT®** durante el embarazo. Las pacientes en tratamiento deberían cambiar a insulina durante el embarazo o implementar el tratamiento que el médico tratante considere necesario.

#### **Lactancia**

Se desconoce si la glimepirida se distribuye en la leche materna en humanos como sucede con otras sulfonilureas. En los estudios de reproducción en animales esta droga aparece en la leche materna, evidenciándose ocasionalmente en aquellas crías a dosis elevadas de la droga, alteraciones esqueléticas.

Debido a los riesgos potenciales de hipoglucemia en el lactante, no se recomienda su utilización durante el amantamiento.

#### **Empleo en pediatría**

La eficacia y seguridad de la droga no ha sido establecida en la población pediátrica.

#### **Empleo en geriatría**

Los pacientes ancianos al ser más proclives a disfunción renal relacionada con la edad pueden presentar una mayor susceptibilidad a los efectos hipoglucemiantes de la glimepirida.

Por otra parte, la hipoglucemia, es más difícil de detectar en este grupo etéreo (ver precauciones; advertencias).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

A las dosis recomendadas se ha informado aparición de hipoglucemia en el 1 al 2 % de los pacientes tratados, caracterizada generalmente por cefaleas, hambre voraz, vómitos, laxitud, aletargamiento, tendencia al sueño, sueño desordenado, desasosiego, agresividad, deficiencia en la concentración, alerta y reacción, estado confusional, depresión, dificultad al hablar, afasia, desórdenes visuales, temblor, parestias, disturbios de los sentidos, vértigo, desamparo, pérdida del control personal, delirio, convulsiones, somnolencia y pérdida de la conciencia hasta incluir el estado de coma, respiración superficial y bradicardia. Además podrían presentarse signos de contraregulación adrenérgica tales como palpitaciones, arritmias cardíacas, angina de pecho, sudoración, piel pegajosa, ansiedad, taquicardia, hipertensión. El cuadro clínico de una crisis hipoglucémica severa puede ser parecido al de un stroke. Los síntomas de hipoglucemia casi siempre desaparecen cuando esta se corrige.

**Tracto digestivo.** Ocasionalmente pueden presentarse síntomas gastrointestinales tales como: náuseas, vómitos sensación de opresión o plenitud en el epigastrio, dolor abdominal y diarrea. En casos aislados podría haber elevación de las enzimas hepáticas. En base a lo que se conoce de otras sulfonilureas, las drogas de esta clase podrían causar (en casos aislados) deterioro de la función hepática (colestasis e ictericia) y hepatitis que podrían conducir a la insuficiencia hepática.

**Sangre.** Raramente se observó trombocitopenia y en casos aislados, leucopenia. En base a lo que se conoce de otras sulfonilureas, las drogas de esta clase podrían causar (en forma aislada) y además de lo mencionado, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia debido a mielosupresión.

**Ojos.** Podría haber deficiencia visual temporaria, particularmente al inicio del tratamiento debido al cambio de los valores de glucemia, esta variación de los niveles sanguíneos de glucosa provoca alteración de la turgencia y por lo tanto del índice de refracción de los cristalinios.

**Otras reacciones adversas.** Ocasionalmente pueden presentarse reacciones alérgicas o pseudoalérgicas (ej: rash o picazón). Basado en lo que se conoce de otras sulfonilureas, las drogas de esta clase podrían ocasionar reacciones moderadas de urticaria o reacciones serias con riesgo de vida (disnea, caída de la presión arterial) llegando algunas veces hasta el shock. En casos aislados puede aparecer vasculitis alérgica que a veces puede ocasionar riesgo de vida. En casos aislados podría presentarse hipersensibilidad de la piel a la luz y podría decrecer la concentración de sodio en el suero.

Se sugiere, en caso de urticaria, consultar al médico de forma inmediata.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La sobredosificación con glimepirida puede ocasionar hipoglucemia de intensidad variable según la dosis recibida. El tratamiento sintomático se adecuará a la severidad del cuadro.

En la hipoglucemia leve, sin evidencias neurológicas o pérdida de la conciencia, los pacientes deberán recibir inmediatamente glucosa por vía oral, realizándose los ajustes posológicos de la medicación y de la dieta más conveniente. Ante la presencia de hipoglucemia severa, con trastornos neurológicos, convulsiones o coma, deberá inyectarse por vía intravenosa solución glucosada al 50 % seguida de una infusión continua de glucosa al 10 %, hasta mantener una glucemia de 100 mg/ dL.

El paciente deberá ser controlado por lo menos 24 a 48 horas.

*"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 ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Optativamente otros centros de intoxicaciones".**

#### **PRESENTACIONES**

**HIPOGLUT® 2 - 4:** Envases conteniendo 30 comprimidos.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura menor de 25°C.

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

Gador  

---

*Al Cuidado de la Vida*

*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)*

---

Gador

GADOR S.A.  
Darwin 429 - C1414CUI - C.A.B.A. - Tel: 4858-9000.  
D.T.: Olga N. Greco - Farmacéutica.  
E.M.A.M.S. Certificado N° 46.126  
Producto registrado en Bolivia  
Fecha de última revisión: 02/09

G00096802-01

