



0220



glimepirida



FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 1 mg: embalagem com 30 comprimidos
Comprimidos de 2 mg e 4 mg: embalagem com 30 e 60 comprimidos
USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada **comprimido** de 1 mg contém:
glimepirida 1 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(lactose monoidratada, povidona, óxido de ferro vermelho, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio e estearato de magnésio).

Cada **comprimido** de 2 mg contém:
glimepirida 2 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(lactose monoidratada, povidona, óxido de ferro amarelo, corante laca azul indigotina, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio).

Cada **comprimido** de 4 mg contém:
glimepirida 4 mg
excipiente q.s.p. 1 comprimido
(lactose monoidratada, povidona, corante laca azul indigotina, celulose microcristalina, amidoglicolato de sódio, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** a glimepirida está indicada para o tratamento oral de diabetes *mellitus* não insulino-dependente (tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso. A glimepirida pode ser associada a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina, e também associada a metformina. A glimepirida pode ser usada em associação com insulina.
 - **Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.
 - **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.
 - **Gravidez e lactação:** informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
 - **A glimepirida não deve ser usada durante a gravidez, bem como durante o período de amamentação.**
 - **Cuidados de administração:** o tratamento deve ser iniciado e acompanhado pelo médico. A principal, a posologia de glimepirida é orientada de acordo com o nível sanguíneo de glicose. Os comprimidos de glimepirida devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo).
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
 - **Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.
 - **Reações adversas:** informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.
- "TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

01

- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** deve ser evitada a ingestão concomitante de bebidas alcoólicas e de substâncias que afetam o controle metabólico dos carboidratos. Para maiores informações, consulte o item **Interações Medicamentosas**.
 - **Contraindicações:** o produto está contraindicado a pacientes que apresentem hipersensibilidade a glimepirida, ou a outras sulfoniluréias, derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação. A glimepirida é contraídicada durante a gravidez e a lactação. É também contraídicado em casos de cetoadicose diabética, estando o paciente em coma ou não. Essa condição deve ser tratada com insulina.
 - **Precauções:** durante o início ou após alterações no tratamento, ou quando a glimepirida não for administrada regularmente, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.
- Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

- **Farmacodinâmica**
- **Mecanismo de ação**

Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com diabetes *mellitus* Tipo 2, a glimepirida diminui as concentrações sanguíneas da glicose, principalmente pela estimulação da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito está baseado predominantemente no aumento da resposta das células beta do pâncreas ao estímulo fisiológico da glicose. Ao mesmo tempo que promove uma redução equivalente da glicemia, a administração de baixas doses de glimepirida em animais e voluntários sadios leva à liberação de menores quantidades de insulina comparativamente à glibenclamida. Este fato sugere a existência de efeitos extrapancreáticos (sensibilização à insulina e mimetismo da insulina) da glimepirida.

Adicionalmente, quando comparada às outras sulfoniluréias, a glimepirida apresenta menor efeito sobre o sistema cardiovascular. A glimepirida reduz a agregação plaquetária (dados de estudos *in vitro* e em animais) e promove uma redução marcante na formação de placas ateroscleróticas (dados de estudos em animais).

- **Secreção de insulina:** como todas as sulfoniluréias, a glimepirida regula a secreção de insulina através da interação com os canais de potássio sensíveis à ATP presentes na membrana da célula beta. Contrariamente às outras sulfoniluréias, a glimepirida liga-se especificamente à proteína 65 kDa, localizada na membrana da célula beta. Esta interação da glimepirida com sua proteína ligadora determina a probabilidade do canal de potássio sensível à ATP permanecer aberto ou fechado. A glimepirida fecha o canal de potássio, o que induz a despolarização da célula beta e resulta na abertura do canal de cálcio sensível à voltagem e, consequentemente, no influxo de cálcio para o interior da célula. Finalmente, o aumento da concentração intracelular de cálcio ativa a secreção da insulina por meio da exocitose.

A glimepirida se associa e se dissocia da proteína ligadora muito mais rápida e frequentemente do que a glibenclamida. Acredita-se que a característica alta taxa de associação/dissociação da glimepirida à proteína ligadora é responsável pelo seu pronunciado efeito de sensibilização à glicose e pelo efeito de proteção da célula beta contra a dessensibilização e exaustão prematura.

- **Efeito de sensibilização à insulina:** a glimepirida aumenta a ação normal da insulina sobre a absorção periférica de glicose (dados de estudos em humanos e animais).

- **Efeitos de mimetismo da insulina:** a glimepirida mimetiza a ação da insulina na absorção periférica de glicose e produção hepática de glicose.

A absorção periférica de glicose ocorre pelo seu transporte para o interior das células musculares e lipídicas. A glimepirida aumenta diretamente o número de moléculas de glicose transportadas pela

02

membrana plasmática das células musculares e lipídicas. O aumento do influxo de glicose leva à ativação da fosfolipase C glicosilfosfatidilinositol-específica. Como resultado, os níveis celulares de AMPc diminuem, causando redução da atividade da proteína quinase A, que, por sua vez, estimula o metabolismo da glicose.

A glimepirida inibe a produção hepática de glicose por meio do aumento da concentração de frutose-2,6-bisfosfato, que inibe a gliconeogênese.

- **Efeitos sobre a agregação plaquetária e formação de placas ateroscleróticas:** a glimepirida reduz a agregação plaquetária *in vitro* e *in vivo*. Este efeito é provavelmente o resultado da inibição seletiva da ciclooxigenase, que é responsável pela formação de tromboxano A, um importante fator endógeno de agregação plaquetária.

A glimepirida reduz significativamente a formação das placas ateroscleróticas em animais. O mecanismo de ação relacionado à este efeito ainda não está elucidado.

- **Efeitos cardiovasculares:** as sulfoniluréias afetam o sistema cardiovascular por meio dos canais de potássio sensíveis a ATP (ver ao lado). Comparada às sulfoniluréias convencionais, a glimepirida exerce um efeito significativamente menor no sistema cardiovascular (dados de estudos em animais). Este fato pode ser explicado pela natureza específica da interação entre a glimepirida e a proteína ligadora do canal de potássio sensível a ATP.

Características Farmacodinâmicas

Em pessoas saudáveis, a dose oral mínima efetiva é de aproximadamente 0,6 mg. O efeito da glimepirida é dose-dependente e reprodutível. A resposta fisiológica ao exercício físico agudo, como por exemplo, a redução da secreção de insulina, continua presente sob o efeito de glimepirida. Não existem diferenças significativas relacionadas à administração do fármaco 30 minutos ou imediatamente antes da refeição. Em pacientes diabéticos, alcança-se um bom controle metabólico durante 24 horas com a administração de uma única dose. Adicionalmente, em um estudo clínico, 12 de 16 pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina entre 4 e 79 mL/min) alcançaram um bom controle metabólico.

Apesar do metabólito hidroxí da glimepirida causar uma redução pequena, porém significativa da glicose sérica em pessoas saudáveis, ele é responsável por somente uma pequena parte do efeito total do fármaco.

- **Terapia combinada com insulina:** em pacientes que não alcançaram um controle metabólico adequado com a dose máxima de glimepirida, pode-se iniciar a terapia concomitante com insulina. Em dois estudos, a terapia com a associação de insulina e glimepirida promoveu o mesmo controle metabólico que insulina em monoterapia; entretanto, foi necessária uma dose média menor de insulina na terapia associada.

- **Terapia combinada com metformina:** em pacientes que não alcançaram um controle adequado com a dose máxima tanto de glimepirida quanto de metformina, pode-se iniciar a terapia concomitante com ambos agentes antidiabéticos. Em dois estudos, verificou-se melhora no controle metabólico no tratamento combinado em comparação ao tratamento com o fármaco isolado.

- **Farmacocinética**
A biodisponibilidade absoluta da glimepirida é completa. A ingestão de alimentos não exerce nenhuma influência relevante na absorção. As concentrações séricas máximas (C_{max}) são alcançadas aproximadamente 2,5 horas após a administração oral (309 ng/mL durante a administração de doses múltiplas de 4 mg por dia) e existe uma relação linear entre dose/C_{max} e dose/AUC. A glimepirida apresenta um pequeno volume de distribuição (aproximadamente 8,8 L), que é aproximadamente igual ao volume de distribuição da albumina; alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (> 99%) e baixo *clearance* (aprox. 48 mL/min). A meia-vida sérica média predominante, que é relevante para as concentrações séricas alcançadas com a administração de doses-múltiplas, é de cerca de 5 a 8 horas. Após a administração de doses elevadas, foi observado um leve aumento da meia-vida do fármaco.

03



0220



Após a administração de dose única de glimepirida radiomarcada, 58% da radioatividade foi recuperada na urina e 35% nas fezes. Não foi detectado fármaco inalterado na urina. Foram identificados dois metabólitos, provavelmente resultantes do metabolismo hepático (a principal enzima é a CYP2C9), tanto na urina quanto nas fezes: um derivado hidroxí e um derivado carboxi. Após a administração oral de glimepirida, as meias-vidas terminais destes metabólitos foram de 3 a 6 horas e de 5 a 6 horas, respectivamente.

A comparação entre a administração diária de dose única e dose-múltipla não revelou diferenças significativas em relação aos parâmetros farmacocinéticos e a variabilidade intra-individual foi muito baixa. Não foi observado acúmulo relevante do fármaco. Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes em homens e mulheres, assim como em pacientes jovens e idosos (acima de 65 anos).

Em um estudo fase aberta, dose única, conduzido em 15 pacientes com insuficiência renal, glimepirida (3 mg) foi administrada em 3 grupos de pacientes com diferentes níveis de *clearance* de creatinina médio (CL_r): (Grupo I, CL_r = 7,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CL_r = 27,4 mL/min, n = 3) e (Grupo III, CL_r = 9,4 mL/min, n = 7). A glimepirida demonstrou ser bem tolerada em todos os 3 grupos. Em pacientes com *clearance* de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do *clearance* de glimepirida e de redução da concentração sérica média da mesma, devido provavelmente à eliminação mais rápida do fármaco, causada pela diminuição da sua ligação às proteínas plasmáticas. A eliminação renal dos dois metabólitos foi prejudicada. Resultados de um estudo de titulação multidose conduzido em 16 pacientes diabéticos Tipo 2 com insuficiência renal, utilizando doses variando de 1 a 8 mg diariamente por 3 meses, foram consistentes com resultados observados após uma dose única. Todos os pacientes com um CL_r menor que 22 mL/min tiveram controle adequado de seus níveis de glicose com um regime posológico de apenas 1 mg por dia. Em geral, não existem riscos adicionais de acúmulo do fármaco em tais pacientes.

Não é conhecido se glimepirida é dialisável. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos em 5 pacientes não-diabéticos após cirurgia do ducto biliar foram semelhantes aqueles obtidos em pessoas saudáveis.

Em animais, a glimepirida é excretada no leite.

DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

- **Toxicidade crônica:** em estudos de toxicidade crônica e subcrônica conduzidos em ratos, camundongos e cães, observou-se declínio da glicose sérica, assim como desgranulação das células beta do pâncreas; estes efeitos demonstraram ser, a princípio, reversíveis e relacionados aos sinais do efeito farmacodinâmico do medicamento. Em um estudo de toxicidade crônica conduzido em cães, dois dos animais que receberam a maior dose (320 mg/kg de peso corpóreo) desenvolveram catarata. Estudos *in vitro* com cristalinis bovinos e investigações realizadas em ratos não demonstraram nenhum potencial cataratogênico ou co-cataratogênico.

- **Carcinogenicidade:** estudos prolongados em ratos não revelaram nenhum potencial carcinogênico. Em camundongos, foi observado aumento da incidência de hiperplasia e adenoma de células da ilhota; estas observações foram relacionadas como resultantes da estimulação crônica das células beta. A glimepirida não demonstrou nenhum efeito mutagênico ou genotóxico.

- **Toxicologia reprodutiva:** a administração em ratos não demonstrou nenhum efeito sobre a fertilidade, o curso da gravidez ou o parto. Os fetos que nasceram através de cesariana apresentaram um leve retardo no crescimento. Foram observadas deformações no úmero, fêmur e articulação do quadril e do ombro em fetos que nasceram por meio de parto normal, de ratas que receberam altas doses do medicamento. A administração oral de glimepirida na fase avançada da gravidez e/ou durante a lactação aumentou o número de óbitos fetais e produziu as mesmas deformações de membros citadas anteriormente. A glimepirida não apresentou nenhum efeito reconhecível sobre a audição, desenvolvimento físico, comportamento funcional, aprendizagem, memória e fertilidade da prole.

04



0220



A glimepirida é ingerida pelos lactentes através do leite materno; a administração de altas doses de glimepirida em ratas que estavam amamentando causou hipoglicemia em ratos jovens lactentes. Foram observadas malformações fetais (por exemplo: malformações oculares, fissuras e anormalidades ósseas) em ratos e coelhos; foi observado aumento do número de abortos e óbitos intra-uterinos somente em coelhos.

Todas as descobertas de toxicologia reprodutiva estão provavelmente relacionadas aos efeitos farmacodinâmicos de doses excessivas e não são específicas à substância.

INDICAÇÕES

A glimepirida está indicada para o tratamento oral de diabetes *mellitus* não insulino-dependente (tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso.

A glimepirida pode ser associada a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina, e também associada à metformina quando os níveis glicêmicos não podem ser adequadamente controlados por meio da dieta alimentar, exercícios físicos e uso de glimepirida ou metformina em monoterapia.

A glimepirida também pode ser utilizada em associação com insulina.

CONTRAINDICAÇÕES

A glimepirida está contraídicada a pacientes que apresentem hipersensibilidade a glimepirida ou a outras sulfoniluréias, derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação.

A glimepirida é contraídicada durante a gravidez e lactação. Não há experiência suficiente na utilização de glimepirida em pacientes com insuficiência hepática grave e em pacientes sob diálise. Em pacientes com insuficiência da função hepática é indicada a substituição pela insulina, ao menos para se obter um controle metabólico adequado.

A glimepirida não deve ser administrada para o tratamento de diabetes *mellitus* insulino-dependente (Tipo 1, ou seja, para o tratamento de diabéticos com história de cetoadicose), de cetoadicose diabética ou de pacientes em pré-coma ou coma diabética. Essa condição deve ser tratada com insulina.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Sob condições excepcionais de "stress" (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível sanguíneo de glicose, fazendo-se necessário substituir o hipoglicemiante oral por insulina, a fim de se manter um controle metabólico adequado. Durante as primeiras semanas de tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa. Fatores que favorecem a hipoglicemia incluem:

- Indisposição ou (mais comum em pacientes idosos) incapacidade do paciente para cooperar;
- Desnutrição, refeições irregulares ou refeições suprimidas;
- Desequilíbrio entre o esforço físico e ingestão de carboidratos;
- Alterações na dieta;
- Consumo de álcool, principalmente quando combinado com supressão de refeições;
- Função renal comprometida;

05

000206385b.p65

1



0270



24/11/10, 11:30



0270

000206385



- Alteração grave da função hepática;
 - Superdosagem com glicemipirida;
 - Algumas alterações descompensadas do sistema endócrino que afetam o metabolismo dos carboidratos ou a contrarregulação da hipoglicemia (como, por exemplo, em certas alterações da função da tireoide ou na insuficiência corticoadrenal ou pituitária anterior);
 - Administração concomitante de outros medicamentos (ver item **Interações Medicamentosas**);
 - Tratamento com glicemipirida na ausência de qualquer indicação;

Caso tais fatores de risco para hipoglicemia estejam presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de glicemipirida ou de toda a terapia. Isto também se aplica quando da ocorrência de outra doença durante o tratamento ou de alterações no estilo de vida do paciente.

Estes sintomas de hipoglicemia que refletem a contrarregulação adrenérgica do organismo (ver item **Reações Adversas**) podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve de forma gradual, em idosos, e quando existe uma neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros fármacos simpáticos.

A hipoglicemia pode ser, quase sempre, prontamente controlada pela administração imediata de carboidratos (glicose ou açúcar).

É conhecido do uso de outras sulfonilureias que, apesar de se obter sucesso inicialmente com o emprego de medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Portanto, os pacientes devem ser mantidos sob observação rigorosa. Hipoglicemia grave requer tratamento imediato e acompanhamento médico sendo que, em algumas circunstâncias, o paciente deve ser hospitalizado.

Pode ocorrer diminuição do estado de alerta do paciente devido à hipoglicemia ou hiperglicemia, especialmente no início ou após alterações no tratamento, ou quando a glicemipirida não é administrada regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

Gravidez: a glicemipirida não deve ser administrada durante a gravidez, devido ao risco de dano à criança. O tratamento com glicemipirida deve ser substituído por insulina durante a gravidez. As pacientes que estiverem planejando engravidar devem informar o médico. Recomenda-se, para estas pacientes, a substituição do tratamento por insulina.

Lactação: a fim de evitar uma possível ingestão por meio do leite materno e possível dano à criança, glicemipirida não deve ser utilizada por mulheres lactantes. Se necessário, a paciente deve substituir o tratamento com glicemipirida por insulina, ou interromper a amamentação.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na experiência do uso de glicemipirida e no que se conhece das outras sulfonilureias, as seguintes interações devem ser consideradas:

A glicemipirida é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Deve-se levar em consideração tal fato, quando a glicemipirida for concomitantemente administrada a indutores (como a rifampicina) ou inibidores (como o fluconazol) do CYP2C9.

Potencialização do efeito hipoglicemiante e, portanto, em alguns casos, pode ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado:

- insulina ou outro antidiabético oral	- inibidores da ECA
- cloranfenicol	- esteróides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos
- ciclofosfamidas	- derivados cumarínicos
- fenfluramina	- disopiramida
- fibratos	- fenilramidol
- guanetidina	- fluoxetina
- inibidores da MAO	- ifosfamida
- ácido para-aminosalicílico	- miconazol
- fenilbutazona e oxicfembutazona	- pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas)
- probenecida	- azapropazona
- salicilatos	- quinolonas
- antibióticos sulfonamídicos	- sulfimpirazona
- tritoqualina	- tetraciclina
- fluconazol	- trofosfamida

Redução do efeito hipoglicemiante e, portanto, ocorrência de hiperglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado:

- acetazolamida	- barbitúricos
- corticosteroides	- diazóxido
- diuréticos	- epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos
- glucagon	- laxantes (após uso prolongado)
- ácido nicotínico (em doses elevadas)	- estrogênios e progestagênios
- fenotiazínicos	- fenitoína
- rifampicina	- hormônios da tireoide

Antagonistas de receptores H2, beta-bloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glicemipirida. Sob influência de fármacos simpáticos, como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica para hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes.

Tanto a ingestão crônica como a aguda de álcool podem potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante da glicemipirida de maneira imprevisível.

O uso de glicemipirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

REAÇÕES ADVERSAS

• **Hipoglicemia:** como resultado da ação de redução da glicose sanguínea da glicemipirida,

pode ocorrer hipoglicemia, que, com base no que se conhece das outras sulfonilureias, pode ser prolongada.

Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem cefaleia, excesso de apetite, náusea, vômitos, fadiga, insônia, alteração do sono, inquietação, agressividade, prejuízo da concentração, alteração das reações e do estado de alerta, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, parestias, alterações sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do auto-controle, delírio, convulsões, sonolência e perda da consciência, podendo evoluir para coma, dificuldade de respiração e bradicardia.

Adicionalmente, sinais de contrarregulação adrenérgica podem estar presentes, tais como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, angina do peito e arritmias cardíacas.

O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral.

Os sintomas de hipoglicemia quase sempre desaparecem quando esta é corrigida.

• **Olhos:** especialmente no início do tratamento, podem ocorrer alterações visuais temporárias devido às modificações dos níveis sanguíneos de glicose. A causa deste efeito é a alteração temporária da turgidez e o aumento do índice de refração do cristalino, que é dependente do nível sanguíneo de glicose.

• **Trato digestivo:** ocasionalmente, podem ocorrer sintomas gastrintestinais como náusea, vômito, sensação de pressão ou plenitude gástrica, dor abdominal e diarreia.

Em casos raros, pode-se observar aumento dos níveis de enzimas hepáticas. As sulfonilureias, incluindo a glicemipirida, também podem causar em casos isolados, alterações na função hepática (por exemplo, colestase e icterícia), assim como hepatite, que pode levar à insuficiência hepática.

• **Sangue:** podem ocorrer alterações na crase sanguínea. Ocorre raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose ou pancitopenia podem ocorrer.

• **Outras reações adversas:** ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções. Com base no que se conhece de outras sulfonilureias, estas reações, geralmente leves, podem tornar-se graves, acompanhadas por dispnéia e hipertensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque. Em caso de urticária, o médico deve ser imediatamente informado.

Em casos isolados, pode ocorrer redução da concentração sérica de sódio e, com base no que se conhece de outras sulfonilureias, podem ocorrer vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea à luz.

POSOLOGIA

A dose deve ser suficiente para atingir o controle metabólico desejado. As doses iniciais e de manutenção devem ser baseadas nos resultados da monitorização regular da glicemia e glicosúria. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares na proporção de hemoglobina glicosilada. Divídias e enganos (como esquecimento de uma dose) **nunca devem ser resolvidos** (por exemplo, tomando-se uma dose maior mais tarde) **por conta própria**. Devem ser esclarecidos e discutidos com o médico e por ele definidos.

A dose inicial usual é de 1 mg de glicemipirida diariamente. Se necessário, esta dose diária poderá ser aumentada. Recomenda-se que tal aumento se faça de acordo com o controle do nível de glicose no sangue e de forma gradual, em intervalos de 1 a 2 semanas, de acordo com as seguintes etapas: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg.

A dose inicial usual para pacientes com diabetes bem controlado é de 1 a 4 mg de glicemipirida ao dia. Doses diárias superiores a 6 mg (até 8 mg) somente são eficazes para uma minoria de pacientes; portanto doses superiores não devem ser utilizadas.

A distribuição das doses são determinadas pelo médico, levando-se em consideração o quadro clínico do paciente.

Normalmente, uma única dose diária de glicemipirida é suficiente. Recomenda-se administrar imediatamente antes da primeira refeição substancial ou da primeira refeição principal. É muito importante alimentar-se bem após a administração da medicação.

Ajuste secundário da dose: a sensibilidade à insulina aumenta à medida que melhora o controle do diabetes; portanto, as necessidades de glicemipirida podem diminuir durante o tratamento. Para evitar hipoglicemia, deve-se considerar oportuna uma redução temporária na dose ou interrupção da terapia com glicemipirida.

Um ajuste de dose deverá ser considerado caso ocorram mudanças no peso ou no estilo de vida do paciente, ou ainda na ocorrência de outros fatores que aumentem a susceptibilidade para hipo ou hiperglicemia.

Administração
 Os comprimidos de glicemipirida devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo).

Duração do tratamento
 O tratamento com glicemipirida é de longa duração, dependente da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável.

Substituição de outros anti-diabéticos orais por glicemipirida
 Não há uma exata relação entre a dose de glicemipirida e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Quando for substituir a administração destes agentes por glicemipirida, a dose diária inicial deve ser de 1 mg; isto é aplicável mesmo quando se parte de doses máximas de outro agente hipoglicemiante oral. Todo aumento na dose de glicemipirida deve ser realizado seguindo-se as diretrizes indicadas no item **Posologia**.

Deve-se ter em conta a potência e a duração da ação do agente hipoglicemiante empregado previamente. Pode ser necessário interromper o tratamento para evitar efeitos aditivos que aumentariam o risco de hipoglicemia.

Em alguns casos de pacientes com diabetes Tipo 2 anteriormente controlados com insulina, uma substituição por glicemipirida pode ser indicada. A substituição geralmente deve ser feita no hospital.

Uso em associação com insulina
 Nos pacientes que não obtiveram um controle adequado com a dose diária máxima de glicemipirida, pode-se iniciar o tratamento concomitante com insulina. Deve-se manter a mesma dose de glicemipirida e iniciar o tratamento com insulina em dose baixa, aumentando esta dose gradualmente até se alcançar o nível desejado de controle metabólico. O tratamento com a associação deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa.

Uso em associação com metformina
 Nos pacientes que não obtiveram um controle adequado com a dose máxima diária de glicemipirida ou metformina, pode-se iniciar o tratamento concomitante com ambos agentes antidiabéticos orais. Se a terapia estabelecida tanto com glicemipirida ou metformina progredir em um mesmo nível de dose, o tratamento adicional com glicemipirida ou metformina deve ser iniciado com uma dose baixa, a qual deve ser quantificada dependendo do nível de controle metabólico desejado para a dose máxima diária. O tratamento com a associação deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa.

Populações especiais

Insuficiência Renal
 Existe informação limitada disponível quanto ao uso de glicemipirida na insuficiência renal. Pacientes com insuficiência da função renal podem ser mais sensíveis aos efeitos hipoglicemiantes de glicemipirida (ver item **Farmacocinética**).

SUPERDOSE

Sinais e Sintomas
 A superdosagem aguda, assim como o tratamento a longo prazo com doses muito elevadas de glicemipirida, podem causar hipoglicemia grave com risco de vida.

Tratamento

O médico responsável deve ser informado tão logo a superdosagem de glicemipirida seja descoberta. O paciente deve ingerir açúcar de imediato, se possível na forma de glicose, a não ser que um médico já esteja conduzindo o tratamento da superdosagem.

A monitorização cuidadosa é essencial até que o médico comprove que o paciente realmente está fora de perigo. Deve-se lembrar que pode ocorrer recidiva da hipoglicemia após melhora do quadro inicial. A hospitalização pode ser necessária em algumas ocasiões, mesmo como medida preventiva. Em particular, superdosagens significativas e reações graves com sinais tais como perda da consciência ou outras alterações neurológicas graves, são emergências médicas requerendo tratamento imediato e hospitalização. Se, por exemplo, o paciente estiver inconsciente é indicada a administração de uma injeção intravenosa de solução concentrada de glicose (para adultos, iniciar com dose de 40 mL de solução a 20%). Alternativamente, em adultos, pode-se considerar a administração de glucagon em doses de 0,5 a 1 mg por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

Em particular, no tratamento da hipoglicemia causada pela ingestão acidental de glicemipirida por crianças e adolescentes, a dose de glicose a ser administrada deve ser cuidadosamente ajustada, devido à possibilidade de ocorrer hiperglicemia perigosa, devendo ser controlada pela monitorização rigorosa da glicemia. Pacientes que tenham ingerido quantidades de glicemipirida que representem ameaça à vida, requerem medidas de desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e carvão medicinal).

Após a reposição aguda de glicose ter sido completada, é geralmente necessária a administração de infusão intravenosa de glicose em baixas concentrações para se evitar a ocorrência de casos recorrentes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado cuidadosamente por pelo menos 24 horas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.
 Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640
 MS: 1.0181.0509



Fabricado por: **Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**
 Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
 CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira
 Embalado por: **Medley Indústria Farmacêutica Ltda.**
 Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
 Rua São Policarpo, 100 - Sumaré - SP - Indústria Brasileira



000206385
 10

