

glimepirida

Medicamento genérico
Lei nº 5.767, de 1999
**1 mg, 2 mg e 4 mg
Comprimidos**

**USO ORAL
USO ADULTO**

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES
Comprimidos de 1 mg. Embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos de 2 mg. Embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos de 4 mg. Embalagem com 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido de 1 mg contém:
glimepirida.....1 mg
Excipientes: lactose monoidratada, povidona, óxido ferroso vermelho, celulose microcristalina, amido glicolado de sódio e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 2 mg contém:
glimepirida.....2 mg
Excipientes: lactose monoidratada, povidona, óxido ferroso amarelo, corante azul FDC nº 2, laca de alumínio, celulose microcristalina, amido glicolado de sódio e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 4 mg contém:
glimepirida.....4 mg
Excipientes: lactose monoidratada, povidona, corante azul FDC nº 2 laca de alumínio, celulose microcristalina, amido glicolado de sódio e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento
A glimepirida pertence à segunda geração das sulfoniluréias e age reduzindo a glicemia (nível de açúcar no sangue) por estimular a liberação de insulina por células do pâncreas em resposta à glicose. Estima-se que o pico de redução da glicemia ocorre em 2 a 4 horas.

Indicações do medicamento
A glimepirida está indicada para o tratamento oral de diabetes mellitus não insulino-dependente (tipo II), como um adjuvante, 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 quando os níveis de glicemia não podem ser adequadamente controlados por meio da dieta alimentar, exercícios físicos e uso de glimepirida ou metformina em monoterapia.

A glimepirida pode ser usada em associação com a insulina, entretanto esta utilização pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

Riscos do medicamento

Contra-indicações
A glimepirida está contra-indicada a pacientes que apresentem hipersensibilidade a glimepirida ou a outras sulfoniluréias ou qualquer outro componente da composição do medicamento.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave, é indicada a substituição pela insulina, para se obter um controle metabólico adequado.
Também não deve ser administrado a pacientes portadores de diabetes mellitus insulino dependente (tipo I), em cetose/diabetes diabética, pré-coma e coma diabético. Essa condição deve ser tratada com insulina.
Este medicamento é contra-indicado em crianças.

Advertências e precauções
Todas as sulfoniluréias são capazes de produzir severa hipoglicemia. Neste modo, selecionar apropriadamente os pacientes e dosagens são importantes para evitar episódios de hipoglicemia.

Pacientes com função renal alterada podem ser mais sensíveis ao efeito hipoglicemiante da glimepirida.
Pode ser difícil reconhecer quadros de hipoglicemia em pacientes idosos e naqueles que fazem uso de betabloqueadores. A ocorrência de hipoglicemia é mais freqüente quando a ingestão calórica é deficiente, após exercícios físicos, quando há ingestão de álcool, ou quando mais de um agente hipoglicemiante é usado. O uso combinado de glimepirida com insulina ou metformina pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

Quando um paciente com glicemia controlada é exposto a estresse tal como febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer alteração da glicemia. Nestes casos, pode ser necessário acrescentar insulina em combinação com glimepirida ou mesmo o uso de monoterapia com insulina. A falta de efetividade de qualquer droga hipoglicemiante, incluindo glimepirida, em diminuir a taxa de glicose sanguínea a níveis desejados em muitos pacientes por um período de tempo, pode ser associado à progressão da severidade do diabetes ou diminuição da resposta ao medicamento. Este fenômeno é conhecido como falha secundária, e se distingue de uma falha primária, pelo fato do medicamento ser ineficaz em um paciente, quando dado pela primeira vez.
Durante as primeiras semanas do tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa. A hipoglicemia pode ser, quase sempre, controlada pela administração de carboidratos (glicose ou açúcar). Entretanto, apesar de ser obtido um aumento da glicemia com medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Casos graves de hipoglicemia requerem tratamento imediato, e em algumas circunstâncias o paciente deve ser hospitalizado.

Pode ocorrer diminuição do estado de alerta devido a hipoglicemia ou hiperglicemia, principalmente no início ou após alterações no tratamento ou quando o medicamento não é tomado regularmente.
Atenção, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.
Evite usar bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Interações medicamentosas

A ação hipoglicemiante das sulfoniluréias pode ser potencializada pelo uso de certos drogas, incluindo: insulina ou outro antidiabético oral, inibidores da ECA, cloranfenicol, esteróides, anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, cicloclotolamidas, derivados cumarínicos, fenfluramina, dispiramida, fibratos, fenitrimazol, guanidina, hoxerina, inibidores da MAO, flufenidamida, ácido para-aminosalicílico, miconazol, fenitiazona e cefbamandolona, pentoína (uso parenteral em doses elevadas), probenecida, azapropazona, salicilatos, quinolonas, antibióticos sulfonamídicos, sulfipirazona, triquinina, tetraciclina, tolfenamide.
Certas drogas tendem a produzir hipoglicemia e podem levar a uma perda de controle da glicemia, como: acetazolamida, barbitúricos, corticosteróides, diazóxido,

diuréticos, epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos, glucagon, lantanas (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), estrogênios e progestágenos, fenotiazínicos, fenitina, rifampicina, hormônios da tireóide.
Antagonistas de receptores H2, betabloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida. Sob influência de fármacos simpatomiméticos, como betabloqueadores, clonidina, guanidina e reserpina, os sinais da contra-regulação 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 glimepirida de maneira imprevisível.

O uso da glimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos. Testes laboratoriais: a glicemia sanguínea deve ser monitorizada periodicamente para determinar a resposta terapêutica. A hemoglobina glicosilada também deve ser monitorizada a cada 3 a 6 meses.

Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Gravidez e lactação

Como não há estudos adequados e bem controlados em gestantes e baseando-se nos resultados de estudos em animais, a glimepirida não deve ser administrada durante a gravidez. Devido a recentes informações sugerindo que níveis anormais de glicose sanguínea durante a gravidez estariam associados com uma alta incidência de anomalias congênitas, muitos especialistas recomendam que insulina seja usada durante a gravidez para manter a glicemia o mais próximo da normalidade. Não se sabe se a glimepirida é excretada no leite humano, mas outras sulfoniluréias são excretadas no leite, desta forma devido ao risco potencial de hipoglicemia no lactante a glimepirida deve ser descontinuada. Se com a descontinuação da glimepirida a glicemia não for controlada com dieta e exercícios físicos a terapia com insulina deve ser considerada.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

Modo de uso

Os comprimidos de glimepirida devem ser administrados antes do jejum ou da primeira refeição da manhã e devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo).
Os comprimidos de glimepirida apresentam o seguinte aspecto:
- glimepirida 1 mg: comprimido de cor rosa claro e com um vinco em uma das faces
- glimepirida 2 mg: comprimido de cor verde claro e com um vinco em uma das faces
- glimepirida 4 mg: comprimido de cor azul claro e com um vinco em uma das faces.
O tratamento com glimepirida é de longa duração, vai depender da resposta e evolução do paciente e da conduta do médico responsável.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Posologia

A dose inicial recomendada de glimepirida é de 1 mg uma vez ao dia. Se necessário essa dose pode ser aumentada 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 e 4 mg.
A dose inicial usual para pacientes com diabetes bem controlado é de 1 a 4 mg de glimepirida 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 é determinada pelo médico, levando-se em consideração o quadro clínico do paciente.
Normalmente, uma única dose diária de glimepirida é suficiente. Recomenda-se administrar antes da primeira refeição ou da primeira refeição principal. É 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, a necessidade de glimepirida pode diminuir durante o tratamento. Para evitar hipoglicemia, deve-se considerar oportuna uma temporária redução na dose ou interrupção da terapia com glimepirida.

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 hipoglicemia.

Em pacientes com insuficiência renal, os níveis sanguíneos da glimepirida diminuem em proporção à depuração da creatinina, possivelmente relacionada a redução da biodisponibilidade; entretanto, a concentração e eliminação dos seus metabólitos aumentam.

A glimepirida é extensamente metabolizada no fígado, sugerindo a necessidade de ajuste de dose ou evitar o medicamento em pacientes com insuficiência hepática, pois há o risco de hipoglicemia. Nos pacientes com insuficiência hepática leve, a terapia pode ser iniciada com pequenas doses (1 mg diariamente), seguido de cuidadoso monitoramento da glicemia.
Substituição de outros antidiabéticos orais por glimepirida: Não há uma exata relação entre a dose de glimepirida e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Quando for substituir a administração destes agentes por glimepirida a dose diária inicial deve ser de 1 mg, isto é, aplicável mesmo quando se parte de doses máximas de outro agente hipoglicemiante oral. O aumento da dose de glimepirida deve ser precedido conforme descrito na 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 II anteriormente controlados com insulina, uma substituição por glimepirida 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 glimepirida, pode-se iniciar o tratamento concomitante com insulina. Deve-se manter a mesma dose de glimepirida 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 glimepirida ou metformina, pode-se iniciar o tratamento concomitante com ambos agentes antidiabéticos orais. Se a terapia estabelecida tanto com glimepirida ou metformina progredir em um mesmo nível de dose, o tratamento adicional com glimepirida 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.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

No caso de esquecimento: tome a dose esquecida, assim que possível, e não ser que esteja próximo ao horário da dose seguinte. Se isso ocorrer, descontinue a dose perdida e tome o medicamento no horário e dose habitual. Não use duas doses ao mesmo tempo.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Respostas adversas

As seguintes reações adversas foram relacionadas:

Hipoglicemia: tontura, fraqueza, dor de cabeça, náuseas (menos de 1%), vômitos, diarreia, dor abdominal.

Menos de 1% dos pacientes desenvolvem algum tipo de alergia. Visão turva foi relatada em menos de 1% dos pacientes tipo II.

Condição em caso de superdose

A superdose de glimepirida pode causar hipoglicemia. Em caso de superdose o paciente deve ingerir açúcar de imediato, de preferência na forma de glicose e procurar orientação médica. Não é indicada a indução do vômito.
Reações de hipoglicemia severa como coma, tontura ou outra reação neurológica ocorrem com pouca frequência e exigem hospitalização imediata.

Cuidados de conservação

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFIS- SIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas

Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com diabetes mellitus Tipo 2, a glimepirida diminui as concentrações plasmáticas 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 adultos e voluntários saudáveis 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 (stato 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 a 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 a voltagem, 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 freqüentemente 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.

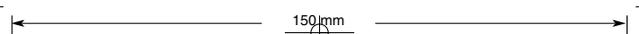
A absorção periférica de glicose ocorre pelo seu transporte para a interior das células musculares e lipídicas. A glimepirida aumenta diretamente o número de moléculas de glicose transportadas pela membrana plasmática das células musculares e lipídicas. O aumento do influxo de glicose leva à ativação da fosfatidase C glicosilofosfolipase-1 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 A₂, um importante fator indutor de agregação plaquetária. A glimepirida reduz significativamente a formação das placas ateroscleróticas em animais. O mecanismo de ação relacionado a este efeito ainda não está elucidado. Efeitos cardiovasculares: As sulfoniluréias afetam o sistema cardiovascular por meio dos canais de potássio sensíveis a ATP (ver acima). 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.

Propriedades 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 horas com a administração de uma única dose. Adicionalmente, em um estudo clínico, 12 de 16 pacientes com insuficiência renal



Z010103011002 C100 - 10/05 - 99/01 - 143

(clearance de creatinina entre 4 e 79 mL/min) alcançaram um bom controle metabólico. Apesar do metabolismo hidrófilo da glicimeprida causar uma redução pequena, porém significativa da glicemia sérica em pessoas saudáveis, este 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 glicimeprida, pode-se iniciar a terapia concomitante com insulina. Em dois estudos, a terapia com a associação de insulina e glicimeprida 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 glicimeprida quanto de metformina, pode-se iniciar a terapia concomitante com ambos os agentes antidiabéticos. Em dois estudos, verificou-se melhora no controle metabólico no tratamento combinado em comparação ao tratamento com o fármaco isolado.

Propriedades farmacocinéticas
Absorção: após administração oral, a glicimeprida é completamente (100%) absorvida no trato gastrointestinal. Quando glicimeprida é administrada com refeições, o parâmetro T_{max} (tempo para alcançar C_{max}) é ligeiramente aumentado e o parâmetro C_{max}/ASC (área sobre a curva) são ligeiramente diminuídos.

Distribuição: após aplicações intravenosas (IV) em pacientes normais, o volume de distribuição (V_d) foi de 8,8 L (113 mL/kg) e o clearance total foi de 47,1 L/min.

Metabolismo: glicimeprida é completamente metabolizada por biotransformação oxidativa hepática após doses orais ou IV. Os principais metabólitos são o derivado metil hidróxi ciclohexil (M1) e o derivado carbóxi (M2). O cotrocromo P450 II C9 metaboliza a sua ligação às proteínas plasmáticas. A eliminação renal dos dois metabólitos foi prejudicada. Em geral, não existem riscos adicionais de acúmulo do fármaco em tais pacientes.

RESULTADOS DE EFICÁCIA
Em estudos com animais, glicimeprida exibiu uma redução da glicemia mais potente do que a glicazida, e em alguns estudos uma maior duração do efeito hipoglicêmico foi observado. Estudos em indivíduos saudáveis e pacientes diabéticos tipo II confirmaram o potente e sustentado efeito da glicimeprida na glicemia (Anon., 1992).

INDICAÇÕES
A glicimeprida está indicada para o tratamento oral de diabetes mellitus não insulino-dependente (tipo II), como um adjuvante, quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso. A glicimeprida pode ser associada a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina, e também associada a metformina quando os níveis de glicemia não podem ser adequadamente controlados por meio da dieta alimentar, exercícios físicos e uso de glicimeprida ou metformina em monoterapia.

A glicimeprida pode ser usada em associação com a insulina, entretanto este uso combinado pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

CONTRA-INDICAÇÕES
Glicimeprida está contra-indicada a pacientes que apresentem hipersensibilidade a glicimeprida ou a outras sulfoniluréias ou qualquer outro componente da composição do medicamento.

Em pacientes com insuficiência renal ou hepática grave, é indicada a substituição pela insulina, para se obter um controle metabólico adequado.

Também não deve ser administrado a pacientes portadores de diabetes mellitus insulino dependente (tipo I), em estados de diabetes, pré-coma e coma diabético. Essa condição deve ser tratada com insulina.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO
Os comprimidos de glicimeprida devem ser administrados antes do despertar ou da primeira refeição principal, e devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo). É importante alimentar-se bem após a administração da medicação.

O medicamento deve ser conservado em sua embalagem original em local adequado.

POSOLOGIA
A dose inicial recomendada de glicimeprida é de 1 mg uma vez ao dia. Se necessário esta dose pode ser aumentada de acordo com o controle da glicemia e de forma gradual. Intervalos de 1 a 2 semanas, de acordo com as seguintes etapas: 1 mg, 2 mg e 4 mg. A dose inicial usual para pacientes com diabetes bem controlado é de 1 a 4 mg de glicimeprida 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.

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

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 tipo ou hiperglicemia. Em pacientes com insuficiência hepática, os níveis séricos da glicimeprida diminuem (sem alteração na meia-vida de eliminação) em proporção ao clearance da creatinina, possivelmente relacionada a redução da biodisponibilidade; entretanto, a concentração sérica e eliminação de metabólitos dos metabólitos ciclohexil hidroximetil (ativo) e carbóxi aumentam. Em um estudo com pacientes com diabetes mellitus tipo II, o clearance de creatinina menor que 22 mL/min, a glicemia foi mantida sob controle com dose de 1 mg/dia de glicimeprida, sugerindo que a dose inicial seja de 1 mg/dia. Pacientes com insuficiência hepática: não existem estudos específicos neste grupo de pacientes. A glicimeprida é extensamente metabolizada no fígado, sugerindo a necessidade de ajuste de dose ou evitar o fármaco, pelo risco de hipoglicemia. Entretanto, nos pacientes com insuficiência hepática leve, a

terapia pode ser iniciada com pequenas doses (1 mg diariamente), seguido de cuidados monitoramento da glicemia. Em pacientes com insuficiência hepática grave, o fármaco deve ser evitado.

ADVERTÊNCIAS
Todas as sulfoniluréias são capazes de produzir severa hipoglicemia. Deste modo, selecionar apropriadamente os pacientes e dosagens são importantes para evitar episódios de hipoglicemia.

Pacientes com função renal alterada podem ser mais sensíveis ao efeito hipoglicemiante da glicimeprida. Pode ser difícil reconhecer quadros de hipoglicemia em pacientes idosos e aqueles que fazem uso de betabloqueadores. A ocorrência de hipoglicemia é mais frequente quando a ingestão calórica é deficiente, após exercícios físicos, quando há ingestão de álcool, ou quando mais de uma agente hipoglicemiante é usado. O uso combinado de glicimeprida com insulina ou metformina pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

Quando um paciente com glicemia controlada é exposto a estresses tais como: febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer alteração da glicemia. Nestes casos, pode ser necessário acrescentar insulina em combinação com glicimeprida ou mesmo o uso de monoterapia com insulina. A falta de efetividade de qualquer droga hipoglicemiante, incluindo glicimeprida, em diminuir a taxa de glicose sanguínea a níveis desejados em muitos pacientes por um período de tempo, pode ser associado a progressão da severidade do diabetes ou diminuição da resposta ao medicamento. Este fenômeno é conhecido como falha secundária, e se distingue de uma falha primária, pelo fato do medicamento ser ineficaz em um paciente, quando usado pela primeira vez.

Durante as primeiras semanas do tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e é necessária a monitorização cuidadosa. A hipoglicemia pode ser, quase sempre, controlada pela administração de carboidrato (glicose ou açúcar). Entretanto, apesar de se obter um aumento da glicemia com medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Casos graves de hipoglicemia requerem tratamento imediato, e em alguns circunstâncias o paciente deve ser hospitalizado.

Pode ocorrer diminuição do estado de alerta devido a hipoglicemia ou hiperglicemia, principalmente no início ou após alterações no tratamento ou quando o medicamento não é tomado regularmente. Atletando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas. O uso de bebidas alcoólicas deve ser evitado.

GRÁVIDEZ E LACTAÇÃO
Categorias de risco de gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Glicimeprida não produziu efeitos teratogênicos em ratos expostos a uma dose oral acima de 4000 mg/kg por peso corpóreo (aproximadamente 4.000 vezes a dose máxima recomendada em humanos) ou em coelhos expostos a mais de 32 mg de peso corpóreo (aproximadamente 50 vezes a dose máxima recomendada em humanos).

Glicimeprida mostrou estar associada com morte fetal intra-uterina em ratos quando dada em doses menores do que 50 vezes da dose humana, baseada na superfície corpórea e em coelhos quando administrados em doses menores que 0,1 vez a dose humana, baseada na superfície corpórea. Esta fetotoxicidade observada somente em doses que induzem hipoglicemia materna, tem sido observada com outras sulfoniluréias, e acredita-se que esteja diretamente relacionada a ação farmacológica (hipoglicemiante) da glicimeprida.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Baseado nos resultados de estudos em animais, glicimeprida não deve ser administrada durante a gravidez. Devido a recentes informações sugerindo que níveis anormais de glicemia durante a gravidez estão associados com uma alta incidência de anomalias congênitas, muitos especialistas recomendam que insulina seja usada durante a gravidez para manter a glicemia o mais próximo da normalidade.

Em alguns estudos em ratos, as crías que foram expostas a altos níveis de glicimeprida durante a gravidez e lactação, desenvolveram deformidades esqueléticas consistindo de encurtamento, espessamento e curvatura do úmero durante o período pós-natal. Concentrações significativas de glicimeprida foram observadas no soro e leite materno das cobaias bem como no soro dos filhotes. Estas deformidades esqueléticas foram evidenciadas como resultantes da amenação por fêmeas expostas a glicimeprida.

Em estudos de reprodução em ratos, concentração significativa de glicimeprida foi observada no soro e leite materno das cobaias, bem como no soro dos filhotes. Embora não se saiba se glicimeprida é excretada no leite humano, outras sulfoniluréias são excretadas no leite humano. Por isso, o potencial para hipoglicemia em lactentes pode existir, e a glicimeprida deve ser descontinuada em mães lactantes. Se a glicimeprida é descontinuada, e se a dieta e exercícios físicos são inadequados para o controle da glicemia, a terapia com insulina deve ser considerada.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO
Pacientes idosos: os parâmetros farmacocinéticos da glicimeprida (6 mg/dia) foram similares em pacientes diabéticos tipo II com idade maior ou menor de 65 anos. Um discreto aumento no clearance (11%) foi evidenciado em pacientes idosos. Estas informações não sugerem a necessidade de ajuste de dose para idosos, entretanto, recomenda-se iniciar com pequenas doses e monitorar cuidadosamente a glicemia.

Uso em crianças: a eficácia e efetividade em pacientes pediátricos ainda não foram claramente estabelecidas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
A ação hipoglicemiante das sulfoniluréias pode ser potencializada pelo uso de certas drogas, incluindo: insulina ou outro antidiabético oral; inibidores da ECA; dormentídeos; esteróides; anabolizantes e hormônios sexuais masculinos; ciclosporinas; derivados cumarínicos; fenitrimina; disipiramide; fibratos; fenitimidol; guanidina; fluoxetina; inibidores da MAO; fosfamid, ácido para-amino-salicílico; micronazol; fenilbutazona e oxfentolazona; pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas); probenecida; azapropazona; salicilatos; quinolonas; antibióticos sulfonamídicos; sulfapraxazona, tritoquinina, tetraciclina, trolpamidina. Certas drogas tendem a produzir hiperglicemia e podem levar a uma perda de controle da glicemia, como: acetazolamida, barbito-

nicos, corticosteróides, diazóxido, diuréticos, gopirina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos; glucagon; laxantes (após uso prolongado); ácido nicotínico (em doses elevadas); estrogênios e progestágenos; fenclazina; fenitina; ritampicina; hormônios da tireóide.

Antagonistas de receptores H₂, betabloqueadores, clonidina e reserpina podem inibir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glicimeprida. Sob influência de fármacos simpaticolíticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contra-regulação 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 glicimeprida de maneira imprevisível.

O uso da glicimeprida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos. Testes laboratoriais: a glicemia sanguínea deve ser monitorizada periodicamente para determinar a resposta terapêutica. A hemoglobina glicosilada também deve ser monitorizada, a cada 3 a 6 meses.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
Endócrino: em estudos clínicos, episódios de hipoglicemia (glicemia menor do que 60 mg/dl) ocorreram em 0,9 a 1,7% dos pacientes tratados com glicimeprida. Os sintomas que podem ocorrer são: cefaléia, náuseas, vômitos, excesso de apetite, fadiga, anormalidades do sono, inquietude, agressividade, depressão, confusão, alterações na fala, ataxia, alterações visuais, tremor, parésias, distúrbios sensoriais, deslizo, tontura, sensação de abandono, perda do auto-controle, convulsões, sonolência, podendo evoluir para coma, dificuldade respiratória e bradicardia. Síntese de contra-regulação adrenérgica podem surgir como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, dor no peito e arritmias cardíacas. O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral. Os sintomas podem variar de paciente para paciente, e melhoram ou desaparecem com a correção da glicemia.

Sistema nervoso central: tontura, astenia e cefaléia foram observados em menos de 2% dos pacientes diabéticos tipo II tratados com glicimeprida em estudos clínicos. Metabólico: hiponatremia ocorreu em alguns pacientes tratados com glicimeprida. Embora casos específicos sejam escassos, o fármaco é capaz de induzir a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, similar a outras sulfoniluréias.

Gastrointestinal: náuseas ocorreram em aproximadamente 1% dos pacientes recebendo glicimeprida por via oral. Outros efeitos gastrointestinais ocorreram com similar ou menor frequência tais como: vômito, diarreia e dor abdominal. Foi relatada ocasionalmente a elevação de transaminases séricas na terapia de diabetes tipo II com glicimeprida. A glicimeprida, assim como as demais sulfoniluréias, podem causar, em casos isolados, alterações na função hepática.

Ocular: menos de 1% dos pacientes diabéticos tipo II em uso de glicimeprida apresentaram turvamento visual, fato que pode ser associado a mudanças na glicemia após o início do tratamento. Hematológico: podem ocorrer alterações na coagulação sanguínea, ocorrendo raramente leucopenia e trombocitopenia. Pode causar em casos isolados anemia hemolítica ou, por exemplo, eritrocitopenia, granulocitopenia e pâncreas. Dermatológico: menos de 1% dos pacientes tratados com glicimeprida em estudos clínicos desenvolveram reações cutâneas - tipo alérgica (exemplos: eritema, urticária, erupções morbiliformes ou macopapulares). Estas reações são geralmente leves, podendo tornar-se graves acompanhadas por dispnéia e hipotensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque.

Outros: em casos isolados pode ocorrer redução da concentração sérica de sódio, e com base em outras sulfoniluréias, podem ocorrer vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea a luz.

SUPERDOSE
A superdosagem de sulfoniluréias, incluindo a glicimeprida, podem produzir hipoglicemia grave com risco de vida. Leve hipoglicemia sem perda da consciência ou sintomas neurológicos pode ser tratada com glicose oral e uso de alimentos. O médico deve monitorar o paciente por no mínimo 12 horas. Hipoglicemia grave, com coma, convulsões ou outras manifestações neurológicas são infrequentes, mas constituem emergência médica com necessidade de internação. Se há suspeita de coma hipoglicêmico, o paciente deve receber infusão rápida de glicose a 50%, que deve ser seguida de infusão contínua de glicose diluída (10%) até manter-se o nível glicêmico em 100 mg/dl. Estes pacientes devem ser monitorados por 24-48 horas, por que a hipoglicemia pode recorrer após aparente melhora clínica.

Alguns pacientes podem necessitar, para manter a glicemia normal, a administração de octreotida, um análogo de longa duração da somatostatina, que é um antagonista da liberação de insulina. Diazóxido tem sido utilizada com sucesso no tratamento de hipoglicemia induzida por sulfoniluréias que não respondem a dextrose ou glucagon. A necessidade de seu uso é rara. Não é recomendado insulino vômito. Pode ser necessário lavagem gástrica e uso de carvão ativado em casos em que a dose ingerida represente ameaça à vida.

ARMAZENAGEM
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade. O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

MS - 1.1213.0328
Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães CRF-SP nº 12.449

BIOINTÉLICA FARMACÉUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 03.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

CAC
Comissão de Controle de Qualidade de Medicamentos
0800 701 6900
CNPJ 07.918.778/0001-01
R. São Paulo, 127 - Vila São Paulo - SP

2010 (020) 0302 CLO CLD - 10/08 - 9991 164