



# glimepirida

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

## FORMAS FARMACÉUTICAS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E APRESENTAÇÕES

Comprimidos sulcados de 1 mg: embalagem com 30 comprimidos.  
Comprimidos sulcados de 2 mg: embalagem com 30 comprimidos.  
Comprimidos sulcados de 4 mg: embalagem com 30 comprimidos.

## USO ORAL - USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

glimepirida ..... 1 mg  
excipiente q.s.p. .... 1 comprimido  
(lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro vermelho, povidona, estearato de magnésio e água).

glimepirida ..... 2 mg  
excipiente q.s.p. .... 1 comprimido  
(lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, óxido de ferro amarelo, corante de indigo carmin, povidona, estearato de magnésio e água).

glimepirida ..... 4 mg  
excipiente q.s.p. .... 1 comprimido  
(lactose monohidratada, amidoglicolato de sódio, corante de indigo carmin, povidona, estearato de magnésio e água).

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a glimepirida diminui as concentrações sanguíneas da glicose.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

A glimepirida é 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, como a metformina. A glimepirida também pode ser utilizada em associação com insulina.

### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à glimepirida ou a outras sulfonilureias, derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação. A glimepirida é contraindicada durante a gravidez e lactação. É também contraindicado em casos de cetoacidose diabética, estando o paciente em coma ou não. Essa condição deve ser tratada com insulina.

#### ADVERTÊNCIAS

**Prazo de validade:** o prazo de validade está indicado na embalagem produto. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido.** Antes de usar observe o aspecto do medicamento. Antes de utilizar o medicamento, confira o nome na embalagem, para não haver enganos. Não utilize glimepirida caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem.

#### Gravidez e lactação

Informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. A glimepirida não deve ser utilizada durante a gravidez, bem como durante o período de amamentação.

#### 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.

#### PRECAUÇÕES

Não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Informar ao médico quando da ocorrência de qualquer sensação diferente ou reação desagradável observada na vigência do tratamento.

Informe ao médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. Durante o início ou após alterações no tratamento, ou quando glimepirida não for administrada regularmente, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na experiência do uso de glimepirida e no que se conhece das outras sulfonilureias, as seguintes interações devem ser consideradas: a glimepirida é metabolizada pelo citocromo P-450 2C9 (CYP2C9). Deve-se levar em consideração tal fato, quando a glimepirida 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 são administrados:

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

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

- acetazolamida
- corticosteroides
- barbitúricos
- diazóxido



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

Antagonistas de receptores H2, beta-bloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida.

Sob influência de fármacos simpatolíticos, 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 de glimepirida de maneira imprevisível.

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

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES ADVERSAS;**

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO;**

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

### COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

#### ASPECTO FÍSICO

glimepirida comprimidos a 1 mg: Comprimido sulcado simples redondo.  
glimepirida comprimidos a 2 mg: Comprimido sulcado simples redondo.  
glimepirida comprimidos a 4 mg: Comprimido sulcado simples redondo.

#### CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Ver item ASPECTO FÍSICO.

#### DOSAGEM / COMO USAR

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.

Dúvidas 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 glimepirida 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 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 são determinadas pelo médico, levando-se em consideração o quadro clínico do paciente. Normalmente, uma única dose diária de glimepirida 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 glimepirida podem diminuir durante o tratamento. Para evitar hipoglicemia, deve-se considerar oportuna uma redução temporária 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 hipo ou hiperglicemia.

#### Administração

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

#### Duração do tratamento

O tratamento com glimepirida 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 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. Todo aumento na dose de glimepirida 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 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.

**SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**

#### NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

**NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.**

**ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.**

#### QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

##### - Hipoglicemia

Como resultado da ação de redução da glicose sanguínea do glimepirida, 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 gastrointestinais 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 glimepirida, 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. Com base no que se conhece de outras sulfonilureias, fármacos desta classe podem causar, em casos isolados, adicionalmente ao descrito acima, anemia hemolítica ou, por exemplo, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia (devido a mielossupressão).

##### - 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 hipotensão 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.

#### O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Neste caso, procurar atendimento médico o mais rápido possível para instituir tratamento sintomático de acordo com o necessário. Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

**ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

A glimepirida comprimidos deve ser guardado dentro de sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

**TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

**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 em 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 a glibenclâmida. Este fato sugere a existência de efeitos extrapancreáticos (sensibilização à insulina e mimetismo da insulina) da glimepirida. Adicionalmente, quando comparada às outras sulfonilureias, 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 sulfonilureias, 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 sulfonilureias, 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 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 glibenclâmida. Acredita-se que a característica alta taxa de associação/dissociação da glimepirida a 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 membrana plasmática das células musculares e lipídicas. O aumento do influxo de glicose leva à ativação da fosfolipase C glicosilofostatidilinositol-específica. Como resultado, os níveis celulares de AMP, 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 a este efeito ainda não está elucidado.

**Efeitos cardiovasculares:** as sulfonilureias afetam o sistema cardiovascular por meio dos canais de potássio sensíveis a ATP (ver anteriormente). Comparada às sulfonilureias 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 hidróxi 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.

#### Propriedades Farmacocinéticas

A biodisponibilidade absoluta da glicimepirida 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 glicimepirida 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* (aproximadamente 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. Após a administração de dose única de glicimepirida radiomarcada, 58% da radioatividade foram recuperados 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 hidroxil e um derivado carboxil. Após a administração oral de glicimepirida, 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 intraindividual 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, glicimepirida (3 mg) foi administrada em 3 grupos de pacientes com diferentes níveis de *clearance* de creatinina médio (CL<sub>Cr</sub>): (Grupo I, CL<sub>Cr</sub> = 77,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CL<sub>Cr</sub> = 27,4 mL/min, n = 3) e (Grupo III, CL<sub>Cr</sub> = 9,4 mL/min, n = 7). A glicimepirida demonstrou ser bem tolerada em todos os 3 grupos. Em pacientes com *clearance* de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do *clearance* da glicimepirida 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 multidoses 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<sub>Cr</sub> 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 glicimepirida é dialisável. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos em 5 pacientes não diabéticos após cirurgia do ducto biliar foram semelhantes àqueles obtidos em pessoas saudáveis. Em animais, a glicimepirida 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 cristalinóis bovinos e investigações realizadas em ratos não demonstraram nenhum potencial cataratogênico ou cocataratogênico.

##### 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 toxicologia crônica das células beta. A glicimepirida 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 útero, 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 glicimepirida 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 glicimepirida não apresentou nenhum efeito reconhecível sobre a audição, desenvolvimento físico, comportamento funcional, aprendizagem, memória e fertilidade da prole.

A glicimepirida é ingerida pelos lactentes através do leite materno; a administração de altas doses de glicimepirida 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 a substância.

#### INDICAÇÕES

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

#### CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a glicimepirida ou a outras sulfonilureias, derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação. A glicimepirida é contraindicada durante a gravidez e lactação. Não há experiência suficiente na utilização de glicimepirida 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 glicimepirida não deve ser administrada para o tratamento de diabetes *mellitus* insulino dependente (tipo 1, ou seja, para o tratamento de diabéticos com história de cetoadose), de cetoadose diabética ou de pacientes em pré-coma ou coma diabética. Essa condição deve ser tratada com insulina.

#### MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

A glicimepirida deve ser administrada por via oral.

Depois de aberto, glicimepirida comprimidos deve ser guardado dentro de sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

#### 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. Dúvidas 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 glicimepirida 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 glicimepirida

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 glicimepirida 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 glicimepirida podem diminuir durante o tratamento. Para evitar hipoglicemia, deve-se considerar oportuna uma redução temporária na dose ou interrupção da terapia com glicimepirida. 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 suscetibilidade para hipo ou hiperglicemia.

**Administração:** os comprimidos de glicimepirida devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo).

**Duração do tratamento:** o tratamento com glicimepirida é de longa duração, dependente da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável. Substituição de outros antidiabéticos orais por glicimepirida. Não há uma exata relação entre a dose de glicimepirida e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Quando for substituir a administração destes agentes por glicimepirida, 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 glicimepirida 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 glicimepirida 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 glicimepirida, pode-se iniciar o tratamento concomitante com insulina. Deve-se manter a mesma dose de glicimepirida 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 glicimepirida ou metformina, pode-se iniciar o tratamento concomitante com ambos agentes antidiabéticos orais. Se a terapia estabelecida tanto com glicimepirida ou metformina progredir em um mesmo nível de dose, o tratamento adicional com glicimepirida 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 glicimepirida na insuficiência renal. Pacientes com insuficiência da função renal podem ser mais sensíveis aos efeitos hipoglicemiantes de glicimepirida (ver item Farmacocinética).

#### 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; alteração grave da função hepática; superdosagem com glicimepirida; 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 glicimepirida na ausência de qualquer indicação. Caso tais fatores de risco para hipoglicemia estejam presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de glicimepirida 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 betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros fármacos simpatolíticos. 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 glicimepirida não é administrada regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

##### Gravidez

A glicimepirida não deve ser administrada durante a gravidez, devido ao risco de dano à criança. O tratamento com glicimepirida deve ser substituído por insulina durante a gravidez. As pacientes que estiverem planejando engravidar devem informar ao 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, glicimepirida não deve ser utilizada por mulheres lactantes. Se necessário, a paciente deve substituir o tratamento com glicimepirida por insulina, ou interromper a amamentação.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na experiência do uso de glicimepirida e no que se conhece das outras sulfonilureias, as seguintes interações devem ser consideradas: a glicimepirida é metabolizada pelo citocromo P-450 2C9 (CYP2C9). Deve-se levar em consideração tal fato, quando a glicimepirida 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
- esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos
- ciclofosfamidas
- derivados cumarínicos
- fenfluramina
- disopiramida
- fibratos
- fenilramidol
- guanetidina
- fluoxetina
- inibidores da MAO
- ifosfamida
- ácido para-aminosalicílico
- miconazol
- fenilbutazona e oxfibutazona
- pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas)
- probenecida
- azapropazona
- salicilatos
- quinolonas
- antibióticos sulfonamídicos
- sulfimpirazona
- tritoqualina
- tetraciclina
- trofoslamida

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

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

Antagonistas de receptores  $H_2$ , betabloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glicimepirida. Sob influência de fármacos simpatolíticos, como betabloqueadores, 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 de glicimepirida de maneira imprevisível. O uso de glicimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

#### REAÇÕES ADVERSAS

**Hipoglicemia:** como resultado da ação de redução da glicose sanguínea de glicimepirida, 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, inquietude, 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 autocontrole, 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 glicimepirida, 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. Com base no que se conhece de outras sulfonilureias, fármacos desta classe podem causar, em casos isolados, adicionalmente ao descrito anteriormente, anemia hemolítica ou, por exemplo, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancytopenia (devido à mielossupressão). **Outras reações adversas:** ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudo-alérgicas, 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 hipotensão 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.

#### SUPERDOSE

**Sinais e sintomas:** a superdosagem aguda, assim como o tratamento em longo prazo com doses muito elevadas de glicimepirida, pode causar hipoglicemia grave com risco de vida. **Tratamento:** o médico responsável deve ser informado tão logo a superdosagem de glicimepirida 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 glicimepirida 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 glicimepirida que representam 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 recidivantes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado cuidadosamente por, pelo menos, 24 horas.

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS nº 1.0577.0191  
Número do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho  
Farm. Resp.: Dr. Marcelo Ramos - CRF-SP nº 16.440

Importado por: **Bunker Indústria Farmacéutica Ltda.**  
Rua Anibal dos Anjos Carvalho, 212 - Cidade Dutra - São Paulo - SP  
C.N.P.J. 47.100.862/0001-50

Fabricado por: Intas Pharmaceuticals Ltda.  
Matoda 382210, Ahmedabad - Índia  
Embalado por: Instituto Terapêutico Delta Ltda.  
Estrada do Capovilla, 129 - Indaiatuba - SP

