

# glimepirida



# SANDOZ

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

glimepirida 1 mg - Comprimidos. Embalagens contendo 30 comprimidos.  
glimepirida 2 mg - Comprimidos. Embalagens contendo 30 comprimidos.  
glimepirida 4 mg - Comprimidos. Embalagens contendo 30 e 60 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

### Cada comprimido de glimepirida 1 mg contém:

glimepirida.....1 mg  
excipientes q.s.p.....1 comprimido  
excipientes: lactose monoidratada, amido glicolato de sódio, povidona K30, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido de ferro vermelho.

### Cada comprimido de glimepirida 2 mg contém:

glimepirida.....2 mg  
excipientes q.s.p.....1 comprimido  
excipientes: lactose monoidratada, amido glicolato de sódio, povidona K30, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo, corante azul (FD & C laca azul nº 2).

### Cada comprimido de glimepirida 4 mg contém:

glimepirida.....4 mg  
excipientes q.s.p.....1 comprimido  
excipientes: lactose monoidratada, amido glicolato de sódio, povidona K30, celulose microcristalina, estearato de magnésio, corante azul (FD & C laca azul nº 2).

## INFORMAÇÕES AOS PACIENTES

**Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento. Ele informa sobre as propriedades deste medicamento, porém, se você tiver dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico. Antes de utilizar o medicamento, confira o nome do rótulo, para não haver enganos. Não administre este medicamento caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.**

### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Este medicamento contém como ativo a **glimepirida**, uma substância pertencente a classe das sulfoniluréias, usada no controle do nível de açúcar no sangue. A **glimepirida**, juntamente com atividade física e dieta, é utilizada no tratamento da diabetes.

### POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

A **glimepirida** é indicada no tratamento da diabetes mellitus não insulino dependente (tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose no sangue não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar.

### QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A **glimepirida** está contra-indicada para pacientes com hipersensibilidade à **glimepirida** ou a outras sulfoniluréias, derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação. É também contra-indicado em casos de cetocidose diabética, estando o paciente em coma ou não. Essa condição deve ser tratada com insulina.

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 a **glimepirida** não for administrada regularmente, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

Deve ser evitada a ingestão concomitante com bebidas alcoólicas e com substâncias que afetam o controle metabólico dos carboidratos.

**Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.**

**Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.**

**Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

### COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A **glimepirida** apresenta-se em comprimidos de uso oral, com as seguintes características:

- **glimepirida 1 mg** - Comprimidos oblongo rosados, sulcado em uma das faces.
- **glimepirida 2 mg** - Comprimidos oblongo esverdeados, sulcado em uma das faces.
- **glimepirida 4 mg** - Comprimidos oblongo azulados, sulcado em uma das faces.

O tratamento deve ser iniciado e acompanhado pelo médico. A princípio, a posologia de **glimepirida** é orientada de acordo com o nível sanguíneo de glicose. Os comprimidos de **glimepirida** devem ser engolidos inteiros, sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo). O tratamento com **glimepirida** é de longa duração, dependendo da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico.

Posologia: a dose inicial usual é de 1 mg de **glimepirida**, uma vez ao dia. Esta dose pode ser aumentada de forma gradual, em uma a duas semanas, de acordo com as seguintes etapas: 1 mg, 2 mg 3 mg, 4 mg, 6 mg. A dose inicial para pacientes com diabetes bem controlado é de 1 mg a 4 mg, uma vez ao dia.

Recomenda-se administrar a dose imediatamente antes da primeira refeição substancial ou da primeira refeição principal. É muito importante alimentar-se bem após a administração da medicação.

A melhora dos sintomas é observada progressivamente com o decorrer do tratamento. **Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

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

**Mantenha esta bula em seu poder enquanto durar o tratamento com este medicamento. Você pode querer lê-la novamente.**

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

Hipoglicemia (seguida de dor de cabeça, excesso de apetite, agressividade, fadiga, depressão, insônia, alteração do sono; alterações visuais), distúrbios gastrintestinais (náuseas e vômito), reações alérgicas. Informar ao médico qualquer sinal ou sintoma.

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

No caso de superdose, procurar auxílio médico imediato. A superdose aguda, assim como o tratamento a longo prazo, com doses muito elevadas de **glimepirida**, podem causar distúrbios gastrintestinais. O paciente deve ingerir açúcar de imediato, a não ser que um médico esteja conduzindo o tratamento da superdose.

### ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

O medicamento deve ser mantido em sua embalagem original, em local fresco (temperatura entre 15°C a 30°C) e ao abrigo da luz.

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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 glibenclâmida. 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 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, conseqüentemente, 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** 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 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 a este efeito ainda não está elucidado.

**Efeitos cardiovasculares 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.

### Farmacodinâmica

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 anti-diabéticos. Em dois estudos, verificou-se melhora no controle metabólico no tratamento combinado em comparação ao tratamento com o fármaco isolado.

### Farmacocinética

#### Absorção e Distribuição

A biodisponibilidade absoluta da **glimepirida** é completa. A ingestão de alimentos não exerce nenhuma influência relevante na absorção. As concentrações séricas máximas (C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub> 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.

#### Biotransformação e Eliminação

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, tanto na urina quanto nas fezes: um derivado hidróxi 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 pacientes com clearance de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do clearance da **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. Em geral, não existem riscos adicionais de acúmulo do fármaco em tais pacientes.

Os parâmetros farmacocinéticos obtidos em 5 pacientes não-diabéticos após cirurgia do ducto biliar foram semelhantes àqueles 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 cristalinolinos 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 retardado 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 **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. 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. Pode ser associada a metformina quando os níveis glicêmicos não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e uso de **glimepirida** ou metformina em monoterapia.

A **glimepirida** também pode ser utilizado em associação com insulina.

#### CONTRA-INDICAÇÕES:

É contra-indicado o uso do produto em pacientes que apresentam hipersensibilidade a **glimepirida** ou a outras sulfoniluréias, derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação.

A **glimepirida** é contra-indicada 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 renal ou hepática grave, é indicada a substituição pela insulina, ou menos para se obter um controle metabólico adequado.

O produto não deve ser administrado para o tratamento de diabetes mellitus insulino-dependente (Tipo 1, ou seja, para o tratamento de diabéticos com história de cetoacidose), de cetoacidose 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

Os comprimidos de **glimepirida** devem ser ingeridos inteiros, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido.

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C a 30°C), protegido da luz. Manter o produto em sua embalagem original até o uso total do medicamento. Administrar por via oral.

#### 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 **glimepirida**, uma vez ao dia. 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 uma a duas 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 mg 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 hipoglicemia.

**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 inicial deve ser de 1 mg; isto é aplicável mesmo quando se parte de doses máximas de outro agente hipoglicemiante oral. Todo aumento de dose de **glimepirida** deve ser realizado seguindo as orientações do 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 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.

#### 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;
- Superdose com **glimepirida**;
- Algumas alterações descompensadas do sistema endócrino que afetam o metabolismo dos carboidratos ou a contra-regulação da hipoglicemia (como, por exemplo, em certas alterações da função da tireóide ou na insuficiência corticoadrenal ou pituitária anterior);
- Administração concomitante de outros medicamentos (ver item Interações Medicamentosas);
- Tratamento com **glimepirida** na ausência de qualquer indicação;

Caso tais fatores de risco para hipoglicemia estejam presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de **glimepirida** 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 contra-regulação adrenérgica do organismo (ver item Reações Adversas a medicamentos) 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 sulfoniluréias 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 **glimepirida** não é administrada regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

- **Gravidez:** Categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica, devido ao risco de dano à criança.

#### USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

**Uso em idosos:** A posologia para idosos deve ser individualizada conforme o quadro clínico do paciente (Vide "Posologia"). Não existem recomendações especiais com relação às advertências para pacientes idosos. No entanto, em casos de função renal, hepática ou cardíaca comprometidas em decorrência da idade, recomenda-se cautela no início da administração de **glimepirida** e monitoração do paciente.

**Uso Pediátrico:** A **glimepirida** não deve ser administrado a crianças por não ter sido estudado em grupos pediátricos.

**Gravidez:** O tratamento com **glimepirida** 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, **glimepirida** não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Se necessário, a paciente deve substituir o tratamento com **glimepirida** por insulina, ou interromper a amamentação.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

A **glimepirida** é metabolizada pelo citocromo P-450 2C9. 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 é administrado: insulina ou outro antidiabético oral, cloranfenicol, ciclofosfamidas, fenfluramina, fibratos, guanetidina, inibidores da MAO, ácido para-aminosalicílico, fenilbutazona e oxifentmetazona, probenecida, salicilatos, antibióticos sulfonamídicos, tritoqualina, fluconazol, inibidores da ECA, esteróides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, derivados cumarínicos, disipiramida, fenilramidol, fluoxetina, ifosfamide, miconazol, pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas), azapropazona, quinolonas, sulfimpirazona, tetraciclina, tetrofosfamida.

Redução do efeito hipoglicemiante e, portanto, ocorrência de hiperglicemia quando um dos seguintes fármacos são administrados: acetazolamida, corticosteróides, diuréticos, glucagon, ácido nicotínico (em doses elevadas), fenotiazínicos, rifampicina, barbitúricos, diazóxido, epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos, laxantes (após uso prolongado), estrogênios e progestagênios, fenitoína e hormônios da tireóide

Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, beta-bloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da **glimepirida**. Sob influência de fármacos simpáticos, como beta-bloqueadores, 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 de **glimepirida** de maneira imprevisível. O uso de **glimepirida** pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

#### REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

- **Hipoglicemia:** Como resultado da ação de redução da glicose sanguínea do **glimepirida**, pode ocorrer hipoglicemia, que, com base no que se conhece das outras sulfoniluréias, pode ser prolongada. Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem cefaléia, 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 contra-regulação 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 sulfoniluréias, 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 sulfoniluréias, 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 sulfoniluréias, 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 sulfoniluréias, podem ocorrer vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea à luz.

#### SUPERDOSE

**Sinais e sintomas:** A superdose aguda, assim como o tratamento a longo prazo com doses muito elevadas de **glimepirida**, podem causar hipoglicemia grave com risco de vida.

**Tratamento:** O médico responsável deve ser informado tão logo a superdose por **glimepirida** seja descoberta. O paciente deve ingerir açúcar de imediato, se possível na forma de glicose, e não ser que um médico já esteja conduzindo o tratamento para superdoses.

A monitoração cuidadosa é essencial, até que o médico comprove que o paciente realmente esteja fora de perigo. Deve-se lembrar que pode ocorrer reincidência da hipoglicemia após melhora do quadro inicial. A hospitalização pode ser necessária em algumas ocasiões, mesmo como medida preventiva. Em particular, superdoses significativas e reações graves com sinais tais como perda de consciência ou outras alterações neurológicas graves, são emergências médicas requerendo tratamento imediato e hospitalizado.

Se, por exemplo, o paciente estiver inconsciente, é indicado a administração de uma injeção de solução concentrada de glicose (para adultos, iniciar com doses 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 **glimepirida**, por crianças e adolescentes, a dose de glicose a ser administrada, deve ser cuidadosamente ajustada, devido a possibilidade de ocorrer hiperglicemia perigosa, devendo ser controlada pela monitoração rigorosa da glicemia. Pacientes que tenham ingerido quantidades de **glimepirida** 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 evitar a ocorrência de casos recidivantes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose no paciente deve ser monitorizado cuidadosamente, por pelo menos 24 horas.

**"Para sua segurança, não descarte a bula e o cartucho até o uso total deste medicamento".**

#### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Reg. MS - 1.0047.0420

Farm. Resp.: Luciana A. Perez Bonilha

CRF-PR nº 16.006

**Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica S.A.**

Rod. Celso Garcia Cid (PR-445), Km 87, Cambé-PR

CNPJ: 61.286.647/0001-16 - Indústria Brasileira

 **SANDOZ**®

Uma decisão saudável

Código: 46101372 Laelus: 593 Dimensões: 200 x 300mm

 **SAC**  
0800 4009192