

Em casos isolados, podem ocorrer redução da concentração sérica de sódio e vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea à luz.

Posologia

A dose deve ser suficiente para atingir o controle metabólico desejado. As doses iniciais e de manutenção devem ser baseadas em resultados da monitorização regular da glicemia e glicosúria. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares na proporção de hemoglobina glicosilada.

Dividas 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, essa dose diária poderá ser aumentada. Recomenda-se que tal aumento se faça de acordo com o controle do nível de glicose não sangue e de forma gradual, em intervalos de 1 a 2 semanas, de acordo com as seguintes etapas : 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4mg, 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 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 hipó 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 glimeriprida é de longa duração, dependendo da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável.

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 doses máximas de outro agente hipoglicemiante oral.

Todo aumento na dose de glimepirida deve ser realizado seguindo-se as diretrizes indicados 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 diária máxima 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 a supervisão médica cuidadosa.

Populações especiais

Insuficiência renal

Existe informação limitada disponível quanto ao uso de glimepirida na insuficiência renal. Pacientes com a insuficiência da função renal podem ser mais sensíveis aos efeitos hipoglicemiantes de glimepirida (ver item "FARMACOCINÉTICA").

SUPERDOSAGEM

Sinais e sintomas

A superdosagem aguda, assim como o tratamento a longo prazo com doses muito elevadas de glimepirida, pode causar hipoglicemia grave com risco de vida.

Tratamento

O médico responsável deve ser informado tão logo a superdosagem de glimepirida 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 de hipoglicemia causada pela ingestão acidental de glimepirida 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 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 ser evitar a ocorrência de casos recidivantes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado cuidadosamente por pelo menos 24 hrs.

Pacientes idosos

Não constam na literatura relatos sobre advertências ou recomendações especiais do uso adequado por pacientes idosos.

Cuidados de armazenamento

Manter à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS: nº 1.6773.0116
Farm Resp.: Dr. Alexandre Leandro Seixas
CRF - SP nº 41.501

Registrado por: **LEGRAND PHARMA INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA.**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08 - Bairro Chácara Assay
CEP: 13198-901 - Hortolândia - SP
CNPJ: 05.044.984/0001-26
INDÚSTRIA BRASILEIRA

FABRICADO POR: EMS S/A
Hortolândia - SP

"Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho"



Código do Material: 088560	
Dimensões:.....240 x 200 mm	glimepirida.qxp
Material:Papel sulfite 56 g/m ²	Programa:QuarkXpress 8.1 (MAC)
Cor Pantone: ..2757 C	Prova nº: 03final 22/09/10
Nº da Arte:BU-1993	Designer: Antonio
LAETUS:.....141	LEGRAND

glimepirida

Legrand

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 1 mg e 2 mg. Embalagem contendo 07, 15, 30 e 60 comprimidos.

Embalagem fracionada contendo 100 comprimidos.

Embalagem hospitalar contendo 120, 250 e 450 comprimidos.

Comprimidos revestidos de 4 mg. Embalagem contendo 15, 30 e 60 comprimidos.

Embalagem hospitalar contendo 250 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido contém:
glimepirida1 mg
excipiente * q.s.p.1 com
* celulose microcristalina, lactose monoidratada, povidona, croscarmellose sódica, hidróxido de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool etílico, água purificada.

Cada comprimido contém:
glimepirida2 mg
excipiente * q.s.p.1 com
* celulose microcristalina, lactose monoidratada, povidona, croscarmellose sódica, corante alumínio laca azul 2, hidróxido de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool etílico, água purificada.

Cada comprimido contém:
glimepirida4 mg
excipiente * q.s.p.1 com
* celulose microcristalina, lactose monoidratada, povidona, estearato de magnésio, croscarmellose sódica, corante alumínio laca azul 2, hidróxido de sódio, dióxido de silício, álcool etílico, água purificada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

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.

Cuidados de armazenamento:

Manter à temperatura ambiente (15° C à 30° C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade

O número de lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho do medicamento. NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO, PODE SER PREJUDICIAL À SAÚDE. 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

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

A glimepirida não deve ser utilizada durante a gravidez, bem como durante o período de amamentação.

Cuidados de administração

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 sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo).

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

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Informar ao médico quando da ocorrência de qualquer sensação diferente ou reação desagradável observada na vigência do tratamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Reações adversas

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

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

Ingestão concomitante com outras substâncias

Deve ser evitada a ingestão concomitante de bebidas alcoólicas e de substâncias que afetam o controle metabólico dos carboidratos. Para maiores informações, consulte o item Interações Medicamentosas.

Contraindicações

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 contra-indicada em casos de cetoacidose diabética, estando o paciente em coma ou não. Essa condição deve ser tratada com insulina.

Advertências e Precauções

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista 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 administrado regularmente, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

Características farmacológicas

Propriedades Farmacodinâmicas

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 liberado de menores quantidades de insulina comparativamente a glibenclamida. 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 glibendamide. Acredita-se que a característica alta

BU-1993 / LAETUS-141

088560

taxa de associação/dissociação da glicemipridá à proteína ligadora é responsável pelo seu pronunciado efeito de sensibilização à glicose e pelo efeito de proteção da célula beta contra a desensibilização e exaustão prematura. Efeito de sensibilização à insulina: A glicemipridá 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 glicemipridá 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 glicemipridá 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 glicemipridá 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 glicemipridá 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 glicemipridá 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 acima). Comparada às sulfonilureias convencionais, a glicemipridá 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 glicemipridá 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 glicemipridá 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 glicemipridá. Não existem diferenças significativas relacionadas à administração do fármaco 30 minutos ou imediatamente antes da refeição. Em pacientes diabéticos, alcança-se um bom controle metabólico durante 24 horas com a administração de uma única dose. Adicionalmente, em um estudo clínico, 12 de 16 pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina entre 4 e 79 mL/min) alcançaram um bom controle metabólico.

Apesar do metabólito hidroxí da glicemipridá 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 glicemipridá, pode-se iniciar a terapia concomitante com insulina. Em dois estudos, a terapia com a associação de insulina e glicemipridá 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 glicemipridá 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.

Propriedades Farmacocinéticas:

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

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

Em um estudo fase aberta, dose única, conduzido em 15 pacientes com insuficiência renal, glicemipridá (3 mg) foi administrada em 3 grupos de pacientes com diferentes níveis de *clearance* de creatinina médio (CL_{CR}): (Grupo I, CL_{CR}=77,7 mL/min, n=5); (Grupo II, CL_{CR} = 27,4 mL/min, n = 3) e (Grupo III, CL_{CR} = 9,4 mL/min, n = 7). A glicemipridá demonstrou ser bem tolerada, em todos os 3 grupos. Em pacientes com *clearance* de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do *clearance* da glicemipridá e de redução da concentração 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 múltiplo 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_{CR} 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 glicemipridá é dialisável. Os parâmetros farmacocinéticos obtidos em 5 pacientes não-diabéticos após cirurgia do ducto biliar foram semelhantes aqueles obtidos em pessoas saudáveis.

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

A glicemipridá é ingerida pelos lactentes através do leite materno; a administração de altas doses de glicemipridá 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 decobertas de toxicologia reprodutiva estão provavelmente relacionadas aos efeitos farmacodinâmicos de doses excessivas e não são específicas à substância.

Indicações

A glicemipridá 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 glicemipridá pode ser associada a outros anti-diabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina.

A glicemipridá pode ser associada à metformina quando os níveis glicêmicos não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e uso de glicemipridá em monoterapia. A glicemipridá também pode ser utilizada em associação com insulina.

Contraindicações

É contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à glicemipridá ou a outras sulfonilureias, a derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação.

A glicemipridá é contraindicada durante a gravidez e lactação.

Não há experiência suficiente na utilização de glicemipridá 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 glicemipridá não deve ser administrado a pacientes portadores de diabetes mellitus-insulino-dependentes (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.

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 aumentando 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 glicemipridá;

- 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 glicemipridá na ausência de qualquer indicação.

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

Estes sintomas de hipoglicemia que refletem a contrarregulação adrenérgica do organismo (ver item Reações Adversas) podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve de forma gradual, em idosos, e quando existe uma neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros fármacos 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 hiperiglicemia, especialmente no início ou após alterações no tratamento, ou quando glicemipridá não é administrado regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Gravidez

A glicemipridá não deve ser administrada durante a gravidez, devido ao risco de dano à criança. O tratamento com glicemipridá 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, glicemipridá não deve ser utilizada por mulheres lactantes. Se necessário, a paciente deve substituir o tratamento com glicemipridá por insulina, ou interromper a amamentação.

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

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PREJUDICIAL A SUA SAÚDE.

Interações medicamentosas

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

A glicemipridá é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Deve-se levar em consideração tal fato, quando a glicemipridá 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 anti-diabético oral	- inibidores da ECA
- cloranfenicol	- esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos
- ciclofosfamidas	- derivados cumarínicos
- fenfluramina	- disopiramida
- fibratos	- fenitramidol
- guanetidina	- fluoxetina
- inibidores da MAO	- ifostamida
- ácido para-aminosalicílico	- miconazol
- fenibutazona e oxifembutazona	- pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas)
- probenecida	- azapropazona
- salicilatos	- quinolonas
- antibióticos sulfonamídicos	- sulfimpirazona
- tritoqualina	- tetraciclínas
- fluconazol	- trofosfamida

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

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

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

Sob influência de fármacos simpatolíticos, como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica paia hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes.

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

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

Reações adversas/colaterais

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

- Hipoglicemia

Como resultado da ação de redução da glicose sanguínea da glicemipridá, 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, ataxia, alterações visuais, tremor, parestias, atônias 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.

- Diúres

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 glicemipridá, também podem causar em casos isolados, alterações na função hepática (por exemplo, colestase e icterícia), assim como hepattite, que pode levar à insuficiência hepática.

- Sangue

Podem ocorrer alterações na crase sanguínea. Ocorre raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenias, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose ou pancitopenia podem ocorrer.

Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções. Tais reações 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.