

## MODELO DE BULA

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

### AMARYL® FLEX

glimepirida + cloridrato de metformina

## APRESENTAÇÕES

Embalagem com 30 comprimidos de glimepirida 1 mg, 2 mg, 120 comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg

## USO ORAL. USO ADULTO.

## COMPOSIÇÃO

### glimepirida 1 mg:

Cada comprimido contém 1 mg de glimepirida.

Excipientes: lactose mono-hidratada, amidoglicolato de sódio, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido férrico vermelho.

### glimepirida 2 mg:

Cada comprimido contém 2 mg de glimepirida.

Excipientes: lactose mono-hidratada, amidoglicolato de sódio, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido férrico amarelo, indigotina laca alumínio.

### cloridrato de metformina 500 mg:

Cada comprimido revestido contém 500 mg de cloridrato de metformina equivalente a 390 mg de metformina base.

Excipientes: hipromelose, macrogol.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

AMARYL FLEX é indicado para o tratamento oral do *diabetes mellitus* não insulino-dependente (Tipo 2), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar e exercícios físicos.

## 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A glimepirida reduz os níveis de glicose sanguínea estimulando a liberação de insulina.

A metformina, em contraste às sulfonilureias, não estimula a liberação da insulina. Em diabéticos, a metformina diminui a hiperglicemia (excesso de açúcar no sangue) com baixo risco de causar episódios hipoglicêmicos (exceto em jejum prolongado ou em combinação com sulfonilureias ou insulina). Tempo médio de início de ação: a redução do pico de glicose sanguínea ocorre em 2 a 4 horas.

O pico de absorção da metformina e da glimepirida após uma dosagem via oral ocorre em 2,5 horas.

## 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

- Glimepirida

Em casos de alergia à glimepirida ou a outras sulfonilureias, outras sulfonamidas ou aos demais componentes da formulação. AMARYL FLEX é contraindicado durante a gravidez e amamentação.

Caso tenha disfunção do fígado severa, converse com seu médico sobre como atingir um controle metabólico satisfatório.

- Metformina

- Alergia à metformina ou qualquer componente da formulação;
- Cetoacidose diabética (uma complicação do *diabetes mellitus*), pré-coma diabético;
- Condições agudas com potencial de alteração da função renal, assim como: desidratação (diarreias, vômitos), febre, estados infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção urinária, pneumopatia), administração intravascular de agentes de contraste iodado (vide Precauções);
- Doenças agudas ou crônicas que podem causar hipóxia tecidual (falta de oxigênio nos tecidos), como: infarto do miocárdio recente; choque;
- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo;
- Amamentação.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com disfunção renal, insuficiência renal, cardíaca, respiratória ou hepática.**

## 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

## **ADVERTÊNCIAS**

- Glimepirida

Em situações excepcionais de estresse (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível sanguíneo de glicose, fazendo-se necessário substituir temporariamente a glimepirida por insulina, a fim de se manter um controle metabólico adequado.

- Metformina

Acidose láctica (acúmulo de ácido láctico no corpo) é rara, porém grave complicação metabólica que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina.

Casos reportados de acidose láctica em pacientes em tratamento com metformina aconteceram, primeiramente, em pacientes diabéticos com significativa insuficiência renal. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida também pela avaliação de fatores de risco, tais como: diabetes mal controlada, cetose (alta concentração de corpos cetônicos), jejum prolongado, ingestão excessiva de álcool, insuficiência do fígado e qualquer condição associada à hipóxia (deficiência de oxigênio nos tecidos).

Diagnóstico: A acidose láctica é caracterizada pela dispneia ácida (dificuldade respiratória), dor abdominal e hipotermia (baixa temperatura corporal) seguida de coma. Os resultados de diagnóstico laboratorial são: redução do pH sanguíneo, nível de lactato plasmático acima de 5 mmol/L, e um aumento do ânion gap e da taxa de lactato/piruvato. Em caso de suspeita de acidose metabólica, a metformina deve ser descontinuada e o paciente deve ir ao hospital imediatamente. O cloridrato de metformina não deve ser usado em *diabetes mellitus* insulino dependente (tipo 1).

## **PRECAUÇÕES**

- Glimepirida

Durante as primeiras semanas de tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue) 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 (ingestão insuficiente de nutrientes), refeições irregulares ou refeições suprimidas;
- Desequilíbrio entre o esforço físico e ingestão de carboidratos (glicose ou açúcar);
- Alterações na dieta;
- Consumo de álcool, principalmente quando combinado com a falta de refeições;
- Função renal comprometida;
- Alteração severa da função do fígado;

- Superdosagem com glimepirida;
- Algumas alterações descompensadas do sistema endócrino (hormonal) que afetam o metabolismo dos carboidratos ou a contrarregulação da hipoglicemia (como exemplo, em certas alterações da função da tireoide ou na insuficiência corticoadrenal ou hipófise anterior);
- Administração concomitante de outros medicamentos (Vide 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 sempre que ocorrer outra doença durante o tratamento ou de alterações no estilo de vida do paciente.

Estes sintomas de hipoglicemia que refletem na contrarregulação podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve de forma gradual, em idosos, e quando existe uma neuropatia autonômica (doença que afeta os nervos) ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com beta-bloqueadores (como exemplo atenolol, propranolol, esmolol, timolol), clonidina, reserpina, guanetidina ou outros fármacos simpatolíticos (como a alfa-metildopa).

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

Sabe-se pelo uso de outras sulfonilureias que, apesar do sucesso inicial de medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Portanto, os pacientes devem ser mantidos sob observação rigorosa.

A hipoglicemia severa requer tratamento imediato e acompanhamento médico e, em algumas circunstâncias, cuidados hospitalares.

O tratamento de pacientes com deficiência de G6PD com sulfonilureias pode levar à anemia hemolítica. Considerando que a glimepirida pertence à classe das sulfonilureias, deve-se ter cautela na prescrição para tais pacientes e deve-se considerar a utilização alternativa de medicamentos não pertencentes a esta classe.

- Metformina

- Função renal: como a metformina é excretada pelos rins, deve-se determinar os níveis séricos de creatinina antes de iniciar o tratamento e, então, regularmente da seguinte forma:
  - pelo menos anualmente em pacientes com função renal normal;
  - pelo menos duas a quatro vezes ao ano em pacientes com nível sérico de creatinina no limite da normalidade ou em idosos.

A diminuição da função renal em idosos é frequente e assintomática. Deve-se ter atenção especial em situações nas quais a função renal pode-se tornar prejudicada, como por exemplo, no início da terapia anti-hipertensiva, diurética ou com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).

- Administração de agentes de contraste iodado pode levar à insuficiência renal, a metformina deve ser descontinuada antes, ou no momento do teste e não deve ser restabelecida até 48 horas depois, e somente após a função renal ter sido reavaliada e encontrada normal.
- Cirurgia: o cloridrato de metformina deve ser descontinuado 48 horas antes da cirurgia eletiva com anestesia geral e seu uso só deve ser retomado após 48 horas.
- Todos os pacientes devem continuar a dieta com distribuição regular de ingestão de carboidratos durante o dia. Pacientes com sobrepeso devem continuar a dieta com quantidade de energia restrita.
- Testes laboratoriais usuais para monitoramento do diabetes devem ser realizados regularmente.
- A metformina isolada nunca causa hipoglicemia, embora, aconselha-se cautela quando utilizada em associação com insulina ou sulfonilureias.

### **Gravidez e Amamentação**

A glimepirida e/ou a metformina não devem ser ingeridas durante a gravidez e amamentação, devido ao risco de danos à criança, portanto, a paciente deve substituir seu tratamento por insulina ou interromper a amamentação. Pacientes que planejam engravidar devem informar o seu médico. Recomenda-se que tais pacientes substituam o seu tratamento por insulina.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Populações especiais**

**Idosos:** Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado deste medicamento por pacientes idosos.

**Pediátrico:** Os dados obtidos são insuficientes para recomendação de AMARYL FLEX para uso pediátrico.

### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

- Glimepirida

Pode ocorrer diminuição das reações e do estado de alerta do paciente devido à hipoglicemia ou hiperglicemia, especialmente no início ou após alterações no tratamento, ou

quando a glimepirida não for ingerida regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

- **Metformina**

A monoterapia com metformina não causa hipoglicemia e, portanto, não apresenta efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Entretanto, os pacientes devem ser alertados sobre o risco de hipoglicemia quando a metformina é usada em associação com outros agentes antidiabéticos (sulfonilureias, insulina, repaglinida).

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- **Glimepirida**

Baseado na experiência com glimepirida e com o que é conhecido de outras sulfonilureias, as seguintes interações devem ser consideradas:

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

Aumento do efeito hipoglicemiante e, portanto, em alguns casos pode ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos for administrado concomitantemente a glimepirida:

Insulina e outros antidiabéticos orais; inibidores da ECA; esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos; cloranfenicol; derivados cumarínicos; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da MAO; miconazol; fluconazol; ácido para-aminosalicílico; pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas); fenilbutazona; azapropazona; oxifenbutazona; probenicida; quinolonas; salicilatos; sulfimpirazona; claritromicina; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclina; tritoqualina; trofosfamida.

Redução do efeito hipoglicemiante e, portanto, ocorrência de hiperglicemia (aumento de glicose no sangue) quando um dos seguintes fármacos for administrado concomitantemente a glimepirida:

Acetazolamida; barbitúricos; corticoesteroides; diazóxido; diuréticos; epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos; glucagon; laxantes (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), estrogênios e progestagênios; fenotiazínicos; fenitoína; rifampicina; hormônios da tireoide.

Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, beta-bloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto o aumento quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida.

Sob a influência de alguns fármacos simpatolíticos, como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, sinais que indicam hipoglicemia podem ser reduzidos ou ausentes.

Tanto a ingestão aguda quanto crônica de álcool pode potencializar ou enfraquecer a ação hipoglicemiante da glicimepirida de uma forma imprevisível.

O uso de AMARYL FLEX pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos (anticoagulantes).

- **Metformina**

Álcool: risco aumentado de acidose láctica em intoxicação alcoólica aguda, particularmente nos casos de jejum, desnutrição e insuficiência hepática. Deve ser evitado o consumo de álcool ou medicações que contenham álcool.

Administração intravascular de agentes de contraste iodado pode levar à insuficiência renal, resultando em acúmulo de metformina e risco de acidose láctica. Desta forma, a metformina deve ser descontinuada antes, ou no momento do teste, e não deve ser reinstituída até 48 horas depois, e somente após a função renal ter sido reavaliada e encontrada normal (vide Precauções).

Certos agentes hiperglicemiantes (glicocorticoides (via sistêmica ou local), agonistas beta-2, diuréticos, corticoesteroides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais, fenotiazinas, tetracosáctide, danazol, estrógenos, hormônios tireoideanos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoaniazida) apresentam atividade hiperglicemiante intrínseca. Informe o médico para que realize a monitoração da glicemia com maior frequência, especialmente no início do tratamento. Caso necessário, ajustar a dose do medicamento antidiabético durante o tratamento com outro medicamento e após a sua descontinuação. Os inibidores da ECA (exemplos: captopril, enalapril, lisinopril) podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos.

Os diuréticos (exemplos: hidroclorotiazida, clortalidona) podem ocasionar insuficiência renal, levando ao acúmulo de metformina e risco de acidose láctica.

Alguns fármacos catiônicos excretados no túbulo renal, como amilorida, nifedipina, digoxina, morfina, quinidina, quinina, ranitidina, trimetoprima e vancomicina, quando administrados com metformina, podem interferir na concentração plasmática da metformina ou interferir no *clearance* desse fármaco, devendo haver um monitoramento da glicemia.

**Informe 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.**

## **5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

AMARYL FLEX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características do medicamento**

Comprimidos de glimepirida 1 mg: comprimidos avermelhados, oblongos, biplanos, bissectados e com vincos laterais.

Comprimidos de glimepirida 2 mg: comprimidos esverdeados, oblongos, biplanos, bissectados e com vincos laterais.

Comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg: comprimido redondo, biconvexo, com sulco unilateral, de coloração branca a branca amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Você deve tomar os comprimidos sem mastigar e com líquido (aproximadamente meio copo) por via oral.

### **POSOLOGIA**

A dose de AMARYL FLEX é determinada pelo nível de glicemia desejado. A dose de AMARYL FLEX deve ser a menor para alcançar o controle metabólico desejado.

Durante o tratamento com AMARYL FLEX, os níveis de glicose no sangue e urina, devem ser mensurados regularmente. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares na proporção de hemoglobina glicosilada.

Como uma melhoria no controle do diabetes está, em si mesma, associada com o aumento da sensibilidade à insulina, a necessidade de glimepirida pode diminuir conforme a progressão do tratamento. Para evitar hipoglicemia, a redução gradual da dose ou interrupção da terapia com AMARYL FLEX deve ser, portanto, considerada.

**Duração do tratamento:** o tratamento com AMARYL FLEX é normalmente a longo prazo, dependente da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável.

- Glimepirida

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 e 6 mg.

Normalmente, uma única dose diária de glimepirida é suficiente. O comprimido de glimepirida deve ser administrado imediatamente antes da primeira refeição substancial ou da primeira refeição principal. É muito importante alimentar-se bem após a administração da medicação. A dose máxima de glimepirida recomendada por dia é de 8 mg.

Doses diárias superiores a 6 mg de glimepirida são mais efetivas somente em uma minoria de pacientes.

A fim de evitar hipoglicemia, a dose inicial de AMARYL FLEX não deve ultrapassar as doses diárias de glimepirida e metformina já administradas anteriormente.

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.

- **Metformina**

Em geral, no início do tratamento a dosagem da metformina se inicia com 1 comprimido de 500 mg duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar). Pode ser reduzida ou aumentada desde que não se excedam valores de 1000 mg de metformina por administração ou 2500 mg de metformina ao dia.

### **Posologia para casos especiais**

#### **Glimepirida**

Não foram observadas diferenças em segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e os mais jovens, mas não se pode descartar uma maior sensibilidade entre os indivíduos mais velhos.

Este medicamento é conhecido por ser excretado pelos rins e pode haver um maior risco de reações tóxicas a essa droga em pacientes com danos na função renal. Devido ao fato de pacientes mais velhos terem maior propensão a terem a função renal reduzida, cuidado deve ser tomado na seleção da dosagem e um controle da função renal pode ser útil.

#### **Metformina**

Uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal e a metformina é eliminada, fundamentalmente pelos rins, o produto deve ser usado com cautela em pacientes idosos. Nestes pacientes a dose inicial e a de manutenção devem ser conservadoras. Quaisquer ajustes de posologia somente devem ser feitos após cuidadosa avaliação da função renal. Em geral, os pacientes idosos não devem receber a dose máxima da metformina. Não é indicada para crianças abaixo de 10 anos.

AMARYL FLEX não é recomendado durante a gravidez, amamentação ou em crianças. Em idosos, em debilitados, em subnutridos ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a dosagem inicial e aumentos ou manutenção de dosagem deve ser conservadora para evitar reações hipoglicêmicas.

Não há estudos dos efeitos de AMARYL FLEX administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

**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.**

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

#### **7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Enganos, como por exemplo: esquecer de tomar uma dose, nunca devem ser corrigidos pela ingestão de uma dose maior mais tarde.

Medidas para lidar com estes enganos (em particular o esquecimento da dose ou omissão de uma refeição) ou situações em que a dose não pode ser ingerida na hora prescrita devem ser discutidas e acordadas entre o médico e paciente antecipadamente.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico.**

#### **8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?**

O uso da combinação de glimepirida e metformina, em livre associação ou em associação em dose fixa, está associado às mesmas características de segurança dos componentes utilizados separadamente.

- Glimepirida

##### **- Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Pode ocorrer hipoglicemia com o uso de glimepirida, e esta pode ser prolongada. Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem: dor de cabeça, excesso de apetite, náusea, vômitos, fadiga, sonolência, desordens do sono, inquietação, agressividade, prejuízo da concentração, reações e estado de alerta prejudicados, depressão, confusão, desordens na fala, afasia (dificuldade na comunicação, na forma falada e escrita), desordens visuais,

tremor, paralisia parcial, desordens sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, delírio, convulsões cerebrais, perda da consciência, podendo evoluir para coma, dificuldade de respiração e bradicardia (diminuição da frequência cardíaca).

Além disso, podem estar presentes sudorese, pele viscosa, ansiedade, taquicardia (aceleração do ritmo cardíaco), hipertensão, palpitação, dor no peito e arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos cardíacos).

O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico severo pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral (derrame cerebral).

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

#### **- Distúrbios oculares**

Especialmente no início do tratamento, pode ocorrer alteração visual temporária devido às modificações dos níveis sanguíneos de glicose.

#### **- Distúrbios gastrintestinais**

Ocasionalmente, podem ocorrer náusea, vômito, sensação de pressão ou plenitude epigástrica (estômago cheio), dor abdominal e diarreia.

Em casos isolados, pode haver hepatite, aumento dos níveis de enzimas hepáticas e/ou colestase (alteração do fluxo da bile) e icterícia (coloração amarelada da pele) que podem progredir para insuficiência hepática com risco de vida, mas pode regredir com a suspensão do tratamento.

#### **- Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Ocorre raramente trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas) e, em casos isolados, leucopenia (diminuição no número de leucócitos), anemia hemolítica, eritrocitopenia (diminuição no número de eritrócitos), granulocitopenia, agranulocitose (diminuição no número de granulócitos) ou pancitopenia (deficiência de eritrócitos, leucócitos e plaquetas). Foram relatados, em experiência pós-comercialização, casos de trombocitopenia severa com contagem de plaquetas menor que 10.000/mcL e púrpura trombocitopênica (extravasamento de sangue com diminuição no número de plaquetas formando mancha roxa).

#### **- Distúrbios gerais**

Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudo-alérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções cutâneas. Tais reações leves podem tornar-se graves, acompanhadas por dispneia (dificuldade respiratória) e queda da pressão 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 vasculite alérgica ou hipersensibilidade da pele à luz.

- Metformina

Reação muito comum (> 10%): sintomas gastrintestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda do apetite. Estas ocorrem com maior frequência no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Para evitar estes sintomas gastrintestinais, recomenda-se administrar a metformina em duas ou três vezes ao dia, durante ou após as refeições. Apenas em um pequeno número dos pacientes com alterações digestivas (cerca de 10%) é necessário interromper o tratamento. Um pequeno aumento da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrintestinal.

Reação comum (> 1% e < 10%): gosto metálico (3%).

Reação muito rara (< 0,01 %): eritema leve (vermelhidão da pele) em indivíduos hipersensíveis; decréscimo da absorção da vitamina B12 com diminuição dos níveis séricos em pacientes em tratamento prolongado com metformina e, geralmente, parece não ter significância clínica; acidose láctica (0,03 casos/1000 pacientes-anos).

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico.**

## **9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

- Glimepirida

Sinais e Sintomas: A superdosagem aguda, assim como o tratamento a longo prazo com alta dose de glimepirida, pode causar hipoglicemia severa com risco de vida.

Conduta: 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 severas com sinais tais

como perda da consciência ou outras alterações neurológicas graves, são emergências médicas requerendo tratamento imediato e hospitalização.

Caso o paciente esteja inconsciente, por exemplo, é indicada uma injeção intravenosa de solução de glicose concentrada (para adultos, iniciando com 40 mL de solução a 20%, por exemplo). Alternativamente em adultos, deve ser considerada a administração de glucagon, por exemplo: em doses de 0,5 a 1,0 mg intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

Em particular, o tratamento de hipoglicemia devido à ingestão acidental de glimepirida por crianças e jovens, a dose de glicose administrada deve ser cautelosamente ajustada tendo em vista a possibilidade de produzir perigosa hiperglicemia, e deve ser controlada por estreita monitoração 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 completa reposição de glicose, geralmente, é necessário administrar uma infusão intravenosa de glicose em baixa concentração a fim de assegurar que a hipoglicemia não ocorra novamente. Deve-se monitorar cautelosamente a glicemia deste paciente durante, pelo menos, 24 horas. Em casos severos e prolongados, hipoglicemia, ou o perigo de recaída da hipoglicemia, pode persistir por alguns dias.

- Metformina

A hipoglicemia não foi observada com doses de até 85g de metformina, embora acidose láctica tenha ocorrido em certas circunstâncias. Elevada superdosagem ou riscos concomitantes da metformina podem conduzir à acidose láctica. Acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada no hospital. O método mais eficaz para remover lactato e metformina é a hemodiálise.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

AMARYL FLEX é indicado para o tratamento oral do *diabetes mellitus* não insulino dependente (Tipo 2), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar e exercícios físicos.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

- Glimepirida

A glimepirida é um agente de primeira geração para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* não insulino dependentes (DMNID), que não tiveram sucesso de resposta adequada à dieta e aos exercícios. Assim como a metformina, a glimepirida reduz a glicose do jejum em cerca de 60 mg/dL e a hemoglobina glicosilada em 1,5 a 2,0%. O uso de glimepirida 1 a 8 mg por dia provocou reduções dose-dependente nas concentrações da glicose sanguínea do jejum e pós-prandial. Esses efeitos se mantiveram por mais de 2 anos, quando a glimepirida era usada em monoterapia (Anon, 1995a; Higgins, 1995a). A glimepirida pode ser usada em combinação com metformina ou com insulina se um controle glicêmico adequado não for atingido com a glimepirida em monoterapia (Anon, 1995a).

#### Monoterapia

A monoterapia com glimepirida proporcionou um controle adequado da glicose sanguínea em pacientes com *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 precocemente diagnosticados. Em um estudo aberto, prospectivo, randomizado, 14 homens (entre 32 e 75 anos) com diabetes tipo 2 precocemente diagnosticados (glicose plasmática no jejum-GPJ maior ou igual a 140 mg/dL) receberam glimepirida 2 mg uma vez ao dia pela manhã por 24 semanas. A dosagem era aumentada em 1 mg a cada 2 semanas até um máximo de 8 mg. Voluntários sadios com idades semelhantes (n=10) sem história familiar de DM serviu como grupo controle. Uma redução significativa na GPJ reduziu significativamente com o tratamento com glimepirida ( $252 \pm 13$  mg/dL para  $113 \pm 4$  mg/dL,  $p < 0,01$ ; controle:  $95 \pm 2$  mg/dL). O tratamento foi bem tolerado (Kabadi & Kabadi, 2004).

Em outro estudo, glimepirida 1 a 8 mg ao dia foi mais eficaz do que o placebo para o controle do *diabetes mellitus* não insulino dependente (Schade et al, 1998). Neste estudo multicêntrico, paralelo, dose-titulado, 249 pacientes foram designados randomicamente ao tratamento cego com placebo ou glimepirida 1 mg com titulação a 8mg, se necessário. A dose permaneceu a mesma durante as 14 próximas semanas do estudo. Os níveis médios de glicose plasmática no jejum ( $p$  menos que 0,01) e a hemoglobina glicosilada média ( $p$  menos que 0,001) foi significativamente menor em pacientes recebendo glimepirida versus placebo. No final do estudo, 69% dos pacientes tratados com glimepirida atingiram uma hemoglobina glicosilada menor que 7,2%, comparada a 32% dos pacientes tratados com placebo. Efeitos adversos foram relatados em 11 e 9% dos pacientes tratados com glimepirida e placebo, respectivamente; tontura, astenia e dor de cabeça ocorreram com a glimepirida, mas não houve nenhuma ocorrência de hipoglicemia laboratorial relatada. Pacientes tratados com placebo relataram sintomas de hiperglicemia.

A administração de glimepirida uma vez ao dia foi tão eficaz quanto à administração duas vezes ao dia em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. Neste estudo cruzado de 14 semanas (n=161), pacientes foram selecionados randomicamente a receber glimepirida 3mg

duas vezes por semana ou glimepirida 6mg ao dia por 4 semanas. Uma redução estatisticamente significativa na concentração média de glicose em 24 h ( $p=0,018$ ) comparada ao início do estudo ocorreu em pacientes recebendo glimepirida 3mg duas vezes ao dia; contudo, a diferença foi pequena. Os efeitos adversos foram comparáveis aos do placebo em ambos os grupos de tratamento (Sonnerberg et al, 1997).

A glimepirida 4 e 8 mg foi mais eficaz do que a glimepirida 1 mg ( $p < 0,001$ ) ou o placebo (0,001) na redução dos níveis de glicose pós-prandial e do jejum e da hemoglobina glicosilada (Goldberg et al, 1996). Hipoglicemia sintomática foi o único efeito adverso que ocorreu em mais de 5% dos pacientes. Este estudo foi conduzido em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e com uma duração média da doença de 5 a 7 anos. Todos os pacientes pararam os tratamentos que não eram apenas a dieta por 3 semanas e então foram randomizados a placebo ou glimepirida 1, 4 ou 8 mg. O período de tratamento foi de 14 semanas. Os resultados confirmam que a dosagem mínima é 1 mg e que a resposta é dose-dependente.

- Metformina

O estudo intitulado United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo de um controle intensivo da glicose sanguínea no diabetes do tipo 2. A análise dos resultados para pacientes obesos tratados com metformina após fracasso de dieta mostrou:

- uma redução significativa de um risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo tratado com metformina (29.8 eventos/ 1000 pacientes-anos) em comparação a dieta isolada (43.3 eventos/ 1000 pacientes-ano),  $p= 0.0023$ , e em comparação aos grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia com insulina (40.1 eventos/ 1000 pacientes-anos),  $p= 0.0034$ .

- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao Diabetes: metformina 7.5 eventos/ 1000 pacientes-anos, dieta isolada 12.7 eventos-pacientes-anos,  $p= 0.017$ ;

- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade em geral: metformina 13.5 eventos/ 1000 pacientes-anos em comparação com dieta isolada 20.6 eventos/ 1000 pacientes-anos ( $p= 0.011$ ), e em comparação com grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia de insulina 18.9 eventos / 1000 pacientes-anos ( $p= 0.021$ );

- uma redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/ 1000 pacientes-anos, dieta isolada 18 eventos/ 1000 pacientes-anos ( $p= 0.01$ ).

Para metformina utilizada como terapia de segunda linha, em combinação com sulfonilureia, os benefícios relacionados aos resultados clínicos não foram demonstrados. No diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foram utilizadas em um grupo selecionado de pacientes, mas o benefício clínico desta combinação não foi formalmente estabelecido.

## **Combinação glimepirida + cloridrato de metformina**

A combinação metformina/glimepirida determina uma vantagem no controle da glicemia de pacientes diabéticos tipo 2 devido ao incremento da eficácia clínica e o não aumento da incidência de efeitos adversos.

Considerando a farmacologia da metformina e da glimepirida, a combinação apresenta-se adequada devido ao sinergismo farmacodinâmico por meio de diferentes mecanismos de ação: a metformina aumenta a síntese de glicose hepática e a sensibilidade dos tecidos periféricos a insulina enquanto que a glimepirida atua aumentando a secreção de insulina (Davis et al, 2004; De Fronzo & Goodman, 1995). Os estudos de Langtry et al (1998), McCall et al (2001) demonstram a eficácia da combinação em questão.

Os estudos mais recentes, como o de Charpentier et al (2001) e Kabadi et al (2006) evidenciam o sucesso terapêutico sendo que no primeiro, realizado com 372 pacientes diabéticos tipo 2, a combinação metformina/glimepirida demonstrou maior eficácia clínica do que a monoterapia com metformina ou glimepirida, e, o segundo demonstrou adequada efetividade terapêutica com menor número de eventos adversos quando comparado a associação hipoglicemiantes orais e insulina.

O principal efeito adverso associado à terapia com hipoglicemiantes é a hipoglicemia. Os trabalhos de Riddle (2000) e Scheen (2005) relatam que a combinação de metformina/glimepirida não apresenta aumento na incidência de efeitos adversos quando comparada com as medicações isoladas, visto que Bell et al (1987) evidenciam que a monoterapia com metformina não determina relatos de hipoglicemia, bem como dados de Holstein et al (2000) e Davis et al (2004) demonstram que a glimepirida, em comparação a glipizida e a glibenclamida, apresenta menor incidência de tais eventos.

## **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

### **Toxicidade crônica**

- Glimepirida: 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 cristalinos bovinos e investigações realizadas em ratos não demonstraram nenhum potencial cataratogênico ou cocataratogênico.

- Metformina: a toxicidade de metformina é relativamente baixa. Não há indicações para afecção da fertilidade em ratos machos ou fêmeas que receberam diariamente duas vezes a dose diária recomendada para humanos.

### **Carcinogenicidade**

- Glimpirida: 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.
- Metformina: nenhum desvio foi encontrado nos estudos teratogênicos em ratos. Os estudos não indicaram que a metformina seja potencialmente mutagênica ou carcinogênica.

### **Toxicologia reprodutiva**

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

A glimepirida não apresentou nenhum efeito reconhecível sobre a audição, desenvolvimento físico, comportamento funcional, aprendizagem, memória e fertilidade da prole.

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.

## **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

### **Mecanismo de ação**

- Glimpirida

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 é 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 causa a liberação de menores quantidades de insulina comparativamente a glibenclamida. Este fato sugere a existência de efeitos extrapancreáticos da glimepirida (sensibilização à insulina e mimetismo da insulina).

Adicionalmente, 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 o canal de potássio sensível à ATP presente 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, 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 que a glibenclamida. Acredita-se que a característica de alta taxa de associação/dissociação da glimepirida à proteína ligadora é responsável pelo seu pronunciado efeito de sensibilização à glicose e pela 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 sua produção hepática.

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 AMP<sub>c</sub> 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-bifosfato, 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 acima). 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.

- Metformina

A metformina (dimetilbiguanida) é um agente antidiabético de uso oral, derivado da guanidina. Ao contrário das sulfonilureias, a metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em pessoas não-diabéticas. Em diabéticos, a metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar acidentes hipoglicêmicos, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfonilureias.

A metformina reduz a hiperglicemia através de:

- aumento da sensibilidade periférica à insulina e da utilização celular da glicose;
- inibição da gliconeogênese hepática;
- retardo na absorção intestinal da glicose.

A ação periférica da metformina sobre a resistência à insulina está associada com possível ação pós-receptora, independente da melhora na ligação da insulina com os receptores insulínicos. Além de sua ação antidiabética, a metformina tem, no homem, efeito protetor sobre os fatores de risco de angiopatia, diretamente ou através de sua ação sobre a resistência à insulina. Isso foi evidenciado em estudos controlados de média ou longa duração, com doses terapêuticas:

- Sobre o metabolismo lipoprotéico: a metformina reduz o colesterol e os triglicerídios, assim como as frações de lipoproteínas VLDL e LDL e a apolipoproteína B; aumenta a fração HDL e a apolipoproteína A. Melhora, portanto, a relação HDL/colesterol total.
- Sobre a fibrinólise: melhora a hipofibrinólise associada com a resistência à insulina na obesidade e no diabetes.
- Sobre a agregação plaquetária e a sensibilidade ao ADP e ao colágeno.

De acordo com o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou por cerca de 10 anos, mais de 7000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes Tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

### **Propriedades Farmacodinâmicas**

- Glimepirida

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 controle metabólico satisfatório.

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 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.

- Metformina

A metformina é um antidiabético oral pertencente ao grupo químico das biguanidas. Em contraste às sulfonilureias, a metformina não estimula a secreção da insulina. Não tem um efeito hipoglicêmico em não-diabéticos. Em diabéticos, a metformina diminui a hiperglicemia com baixo risco de causar episódios hipoglicêmicos (exceto em jejum prolongado ou em combinação com sulfonilureias ou insulina). O mecanismo de ação da metformina é caracterizado por: um aumento da sensibilidade periférica à insulina e da absorção celular de glicose; uma inibição da gliconeogênese hepática; e um retardo da absorção intestinal de glicose. Estas ações combinadas contribuem para que a metformina reduza a hiperglicemia e melhore a tolerância à glicose. A ação periférica de metformina sobre a resistência à insulina é provavelmente acompanhada por um efeito pós-receptor, independente da ligação receptor-insulina. Em estudos com metformina um efeito favorável foi observado sobre o

metabolismo de lipídios (especialmente uma redução dos níveis aumentados de colesterol total e em alguns estudos também uma redução dos níveis aumentados de triglicérides).

### **Propriedades farmacocinéticas**

- Glimpirida

A biodisponibilidade absoluta da glimepirida é completa. A ingestão de alimentos não exerce nenhuma influência relevante na absorção. As concentrações séricas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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/ $C_{m\acute{a}x}$  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.

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

A comparação entre a administração diária de dose única e dose-múltipla não revelou diferenças significativas em relação aos parâmetros farmacocinéticos e a variabilidade intra-individual foi muito baixa. Não foi observado acúmulo relevante do fármaco.

Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes em homens e mulheres, assim como em pacientes jovens e idosos (acima de 65 anos).

Em um estudo fase aberta, dose única, conduzido em 15 pacientes com insuficiência renal, glimepirida (3 mg) foi administrada em 3 grupos de pacientes com diferentes níveis de *clearance* de creatinina médio (CLcr); (Grupo I, CLcr = 77,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CLcr = 27,4 mL/min, n = 3) e (Grupo III, CLcr = 9,4 mL/min, n = 7). A glimepirida demonstrou ser bem tolerada em todos os 3 grupos. Em pacientes com *clearance* de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do *clearance* 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. 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 CLcr menor que 22 mL/min tiveram controle adequado de seus níveis de glicose com um regime posológico de apenas 1 mg por dia. Em geral, não existem riscos adicionais de acúmulo do fármaco em tais pacientes.

Não é conhecido se glimepirida é dialisável.

Os parâmetros farmacocinéticos obtidos em 5 pacientes não-diabéticos após cirurgia do ducto biliar foram semelhantes àqueles obtidos em pessoas saudáveis.

Em animais, a glimepirida é excretada no leite.

- **Metformina**

**Absorção:** após uma dose oral de metformina,  $t_{máx}$  é alcançado em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de 500 mg de metformina é de aproximadamente 50%-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não-absorvida, recuperada das fezes, foi de 20%-30%. Após administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. Assume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e nos esquemas de dosagem habituais com a metformina, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente menores do que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ( $C_{máx}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo com doses elevadas. A alimentação diminui a extensão e atrasa levemente a absorção de metformina. **Distribuição:** a ligação à proteína plasmática é insignificante. O pico sanguíneo é menor do que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, mais provavelmente, um segundo compartimento de distribuição. O volume de distribuição ( $V_d$ ) médio varia entre 63 e 276 litros. **Metabolismo:** a metformina é excretada inalterada na urina. Nenhum metabólito foi identificado em humanos. **Eliminação:** a depuração (*clearance*) da metformina é > 400 ml/min, indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida aparente de eliminação terminal é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal está comprometida, a depuração renal é diminuída em proporção àquela da creatinina e assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis de metformina no plasma.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- **Glimepirida**

Pacientes que apresentam hipersensibilidade à glimepirida, outras sulfonilureias, outras sulfonamidas, ou aos componentes das formulações;

- em mulheres grávidas e que estão amamentando.

Não há experiência suficiente na utilização de AMARYL FLEX em pacientes com insuficiência hepática severa e pacientes sob diálise. Em pacientes com insuficiência da

função hepática severa é indicada a substituição pela insulina, ao menos para se obter um controle metabólico adequado.

- Metformina

- Hipersensibilidade à metformina ou qualquer componente da formulação;

- Cetoacidose diabética, pré-coma diabético;

- Condições agudas com potencial de alteração da função renal, assim como:

  - Desidratação (diarreias, vômitos)

  - Febre

  - Estados infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção urinária, pneumopatia)

  - Administração intravascular de agentes de contraste iodado (vide Precauções)

- Doenças agudas ou crônicas que podem causar hipóxia tecidual, como:

  - Infarto do miocárdio recente

  - Choque

- Intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo;

- Lactação.

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com disfunção renal, insuficiência renal (exemplo: nível sérico de creatinina > 135 µmol/L em homens e > 110 µmol/L em mulheres), insuficiência cardíaca, respiratória ou hepática.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

### **Advertências**

- Glimepirida

Em situações excepcionais de estresse (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível sanguíneo de glicose, fazendo-se necessário substituir temporariamente o hipoglicemiante oral por insulina, a fim de se manter um controle metabólico adequado.

- Metformina

A acidose láctica é rara, porém grave, complicação metabólica que pode ocorrer devido ao acúmulo de metformina.

Casos reportados de acidose láctica em pacientes em tratamento com metformina aconteceram, primeiramente, em pacientes diabéticos com significativa insuficiência renal. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida também, pela avaliação de fatores de risco, tais como: diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, ingestão excessiva de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada à hipóxia.

Diagnóstico: A acidose láctica é caracterizada pela dispneia ácida, dor abdominal, falta de apetite, náuseas e vômitos, dor muscular e câimbras, hiperventilação, diminuição da

consciência e hipotermia seguida de coma. Os resultados de diagnóstico laboratorial são: redução do pH sanguíneo, nível de lactato plasmático acima de 5 mmol/L, e um aumento do ânion gap e da taxa de lactato/piruvato. Em caso de suspeita de acidose metabólica, a metformina deve ser descontinuada e o paciente deve ser hospitalizado imediatamente.

### **Precauções**

- Glimepirida

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 severa da função hepática;
- Superdosagem com glimepirida;
- 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 hipófise anterior);
- Administração concomitante com outros medicamentos (vide 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 sempre que ocorrer 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).

Sabe-se pelo uso de outras sulfonilureias que, apesar do sucesso inicial de medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Portanto, os pacientes devem ser mantidos sob observação rigorosa.

Hipoglicemia severa requer tratamento imediato e acompanhamento médico e, em algumas circunstâncias, cuidados hospitalares.

O tratamento de pacientes com deficiência de G6PD com sulfonilureia pode levar à anemia hemolítica. Considerando que a glimepirida pertence à classe das sulfonilureias, deve-se ter cautela na prescrição para tais pacientes e deve-se considerar a prescrição alternativa de medicamentos não pertencentes à classe das sulfonilureias.

- **Metformina**

- Função renal: como a metformina é excretada pelos rins, deve-se determinar os níveis séricos de creatinina antes de iniciar o tratamento e, então, regularmente da seguinte forma:

- pelo menos anualmente em pacientes com função renal normal;
- pelo menos duas a quatro vezes ao ano em pacientes com nível sérico de creatinina no limite da normalidade ou em idosos.

A diminuição da função renal em idosos é frequente e assintomática. Deve-se ter atenção especial em situações nas quais a função renal pode se tornar prejudicada, como por exemplo, no início da terapia anti-hipertensiva, diurética ou com anti-inflamatório não esteroideal (AINE).

- Administração de agentes de contraste iodado pode levar à insuficiência renal, a metformina deve ser descontinuada antes de, ou no momento do teste e não deve ser restabelecida até 48 horas depois, e somente após a função renal ter sido reavaliada e encontrada normal.

- Cirurgia: o cloridrato de metformina deve ser descontinuado 48 horas antes da cirurgia eletiva com anestesia geral e seu uso só deve ser retomado após 48 horas.

- Todos os pacientes devem continuar a dieta com distribuição regular de ingestão de carboidratos durante o dia. Pacientes com sobrepeso devem continuar a dieta com quantidade de energia restrita.

- Testes laboratoriais usuais para monitoramento do diabetes devem ser realizados regularmente.

- A metformina isolada nunca causa hipoglicemia, embora aconselha-se cautela quando utilizada em associação com insulina ou sulfonilureias.

### **Gravidez e lactação**

- **Glimepirida**

A glimepirida não deve ser administrada durante a gravidez, devido ao risco de dano à criança, portanto a paciente deve substituir seu tratamento por insulina. As pacientes que

estiverem planejando engravidar devem informar o médico. Recomenda-se, para estas pacientes, a substituição do tratamento por insulina.

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

- **Metformina**

Até o momento, nenhum dado epidemiológico relevante está disponível. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Quando a paciente planeja engravidar ou durante a gravidez, o diabetes não deve ser tratado com metformina, porém a insulina deve ser administrada para manter a glicemia o mais próximo possível do normal a fim de diminuir o risco de má formação fetal associada com níveis glicêmicos anormais.

A metformina é excretada pelo leite em ratas lactantes. Dados semelhantes não estão disponíveis em humanos e a decisão deve ser tomada entre descontinuar a amamentação ou a metformina, levando em consideração a importância de ambos para a mãe.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

### **Populações especiais**

#### **Idosos**

Não há advertências e recomendações especiais sobre o uso adequado deste medicamento por pacientes idosos.

#### **Pediátrico**

Os dados obtidos são insuficientes para recomendação de AMARYL FLEX para uso pediátrico.

### **Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

- **Glimepirida**

Pode ocorrer diminuição das reações e do estado de alerta do paciente devido à hipoglicemia ou hiperglicemia, especialmente no início ou após alterações no tratamento, ou quando a glimepirida não for ingerida regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

- **Metformina**

A monoterapia com metformina não causa hipoglicemia e, portanto, não apresenta efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

Entretanto, os pacientes devem ser alertados sobre o risco de hipoglicemia quando a metformina é usada em associação com outros agentes antidiabéticos (sulfonilureias, insulina, repaglinida).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Glimepirida**

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

A glimepirida é metabolizada pelo citocromo P450 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) da CYP2C9.

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

Insulina e outros antidiabéticos orais; inibidores da ECA; esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos; cloranfenicol; derivados cumarínicos; ciclofosfamida; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da MAO; miconazol; fluconazol; ácido para-aminosalicílico; pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas); fenilbutazona; azapropazona; oxifenbutazona; probenicida; quinolonas; salicilatos; sulfimpirazona; claritromicina; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclina; tritoqualina; trofosfamida.

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

Acetazolamida; barbitúricos; corticoesteroides; diazóxido; diuréticos; epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos; glucagon; laxantes (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), estrogênios e progestagênios; fenotiazínicos; fenitoína; rifampicina; hormônios da tireoide.

Antagonistas de receptores 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 simpatolíticos, como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica para hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes.

Tanto a ingestão aguda quanto crônica de álcool pode potencializar ou enfraquecer a ação hipoglicemiante da glimepirida de uma forma imprevisível.

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

- **Metformina**

**Combinações desaconselhadas:**

Álcool: risco aumentado de acidose láctica em intoxicação alcoólica aguda, particularmente nos casos de:

- jejum ou desnutrição;
- insuficiência hepática.

Evitar o consumo de álcool ou medicações que contenham álcool.

Administração intravascular de agentes de contraste iodado pode levar à insuficiência renal, resultando em acúmulo de metformina e risco de acidose láctica. Desta forma, a metformina deve ser descontinuada antes, ou no momento do teste, e não deve ser reinstituída até 48 horas depois, e somente após a função renal ter sido reavaliada e encontrada normal (vide Precauções).

**Associações que requerem precauções para o uso:**

Certos agentes hiperglicemiantes (glicocorticoides (via sistêmica ou local), agonistas beta-2, diuréticos, corticoesteroides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais, fenotiazinas, tetracosáctide, danazol, estrógenos, hormônios tireoideanos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoaniazida) apresentam atividade hiperglicemiante intrínseca. Informe o paciente e realize a monitoração da glicemia com maior frequência, especialmente no início do tratamento. Caso necessário, ajustar a dose do medicamento antidiabético durante o tratamento com outro medicamento e após a sua descontinuação. Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos.

Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar insuficiência renal, levando ao acúmulo de metformina e risco de acidose láctica.

Alguns fármacos catiônicos excretados no túbulo renal, como amilorida, nifedipina, digoxina, morfina, quinidina, quinina, ranitidina, trimetoprima e vancomicina, quando administrados concomitantemente com metformina, podem interferir na concentração plasmática da metformina ou interferir no *clearance* desse fármaco, devendo haver um monitoramento da glicemia.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO**

AMARYL FLEX deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

**Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade:** vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### **Características físicas e organolépticas**

Comprimidos de glimepirida 1 mg: comprimidos avermelhados, oblongos, biplanos, bissectados e com vincos laterais.

Comprimidos de glimepirida 2 mg: comprimidos esverdeados, oblongos, biplanos, bissectados e com vincos laterais.

Comprimidos de cloridrato de metformina 500 mg: comprimido redondo, biconvexo, com sulco unilateral, de coloração branca a branca amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Os comprimidos devem ser ingeridos por via oral sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido.

A dose de AMARYL FLEX é determinada pelo nível de glicemia desejado. A dose de AMARYL FLEX deve ser a menor para alcançar o controle metabólico desejado.

Durante o tratamento com AMARYL FLEX, os níveis de glicose no sangue e urina, devem ser mensurados regularmente. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares na proporção de hemoglobina glicosilada.

Como uma melhoria no controle do diabetes está em si mesma associada com o aumento da sensibilidade à insulina, a necessidade de glimepirida pode diminuir conforme a progressão do tratamento. Para evitar hipoglicemia, a redução gradual da dose ou interrupção da terapia com AMARYL FLEX deve ser, portanto, considerada.

**Duração do tratamento:** o tratamento com AMARYL FLEX é normalmente a longo prazo, dependente da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável.

- **Glimepirida**

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 e 6 mg.

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. A maior dose de glimepirida recomendada por dia é de 8 mg.

Doses diárias superiores a 6 mg de glimepirida são mais efetivas somente em uma minoria de pacientes.

A fim de evitar hipoglicemia, a dose inicial de AMARYL FLEX não deve ultrapassar as doses diárias de glimepirida e metformina já administradas anteriormente.

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.

- **Metformina**

Em geral no início do tratamento a dosagem da metformina se inicia com 1 comprimido de 500mg duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar). Pode ser reduzida ou aumentada desde que não se excedam valores de 1000 mg de metformina por administração ou 2500 mg de metformina ao dia.

### **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração**

Dúvidas e enganos (como esquecimento de uma dose) nunca devem ser resolvidos (por exemplo, tomando-se uma dose maior mais tarde) por conta própria. O paciente deve ser orientado a esclarecer e discutir com o médico caso ocorra esquecimento.

### **Posologia para casos especiais**

- **Glimepirida**

Não foram observadas diferenças em segurança ou eficácia entre pacientes com 65 anos ou mais e os mais jovens, mas não se pode descartar uma maior sensibilidade entre os indivíduos mais velhos.

Este medicamento é conhecido por ser excretado pelos rins e pode haver um maior risco de reações tóxicas a essa droga em pacientes com danos na função renal. Devido ao fato de pacientes mais velhos terem maior propensão a terem a função renal reduzida, cuidado deve ser tomado na seleção da dosagem e um controle da função renal pode ser útil.

- **Metformina**

Uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal e a metformina é eliminada, fundamentalmente pelos rins, o produto deve ser usado com cautela em pacientes idosos. Nestes pacientes a dose inicial e a de manutenção devem ser conservadoras. Quaisquer ajustes de posologia somente devem ser feitos após cuidadosa

avaliação da função renal. Em geral, os pacientes idosos não devem receber a dose máxima da metformina. Não é indicada para crianças abaixo de 10 anos.

AMARYL FLEX não é recomendado durante a gravidez, amamentação ou em crianças. Em idosos, em debilitados, em subnutridos ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a dosagem inicial e aumentos ou manutenção de dosagem deve ser conservadora para evitar reações hipoglicêmicas.

Não há estudos dos efeitos de AMARYL FLEX administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

O uso da combinação de glimepirida e metformina, em livre associação ou associação em dose fixa, está associado às mesmas características de segurança dos componentes utilizados separadamente.

- Glimepirida

### **- Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Como resultado da ação de redução da glicose sanguínea da 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, sonolência, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, prejuízo da concentração, reações e o estado de alerta prejudicados, depressão, confusão, distúrbios na fala, afasia, distúrbios visuais, tremor, parestias, distúrbios sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, delírio, convulsões, 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 severo pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral.

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

### **- Distúrbios oculares**

Especialmente no início do tratamento, pode ocorrer alteração visual temporária devido às modificações dos níveis glicêmicos. A causa é uma alteração temporária da turgidez e o aumento do índice de refração do cristalino, que é dependente do nível glicêmico.

#### **- Distúrbios gastrintestinais**

Ocasionalmente, podem ocorrer náusea, vômito, sensação de pressão ou plenitude epigástrica, dor abdominal e diarreia.

Em casos isolados, pode haver hepatite, aumento dos níveis de enzimas hepáticas e/ou colestase e icterícia que podem progredir para insuficiência hepática com risco de vida, mas pode regredir com a suspensão do tratamento.

#### **- Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Ocorre raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose ou pancitopenia. Foram relatados, em experiência pós-comercialização, casos de trombocitopenia severa com contagem de plaquetas menor que 10.000/mcL e púrpura trombocitopênica.

#### **- Distúrbios gerais**

Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudo-alérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções cutâneas. Tais reações leves podem tornar-se graves, acompanhadas por dispneia 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 vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea à luz.

- **Metformina**

Reação muito comum (> 10%): Sintomas gastrintestinais, tais como: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda do apetite. Estas ocorrem com maior frequência no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Para evitar estes sintomas gastrintestinais, recomenda-se administrar a metformina em duas ou três vezes ao dia, durante ou após as refeições. Apenas em um pequeno número dos pacientes com alterações digestivas (cerca de 10%) é necessário interromper o tratamento. Um pequeno aumento da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Reação comum (> 1% e < 10%): gosto metálico (3%).

Reação muito rara (< 0,01 %): eritema leve em indivíduos hipersensíveis; decréscimo da absorção da vitamina B12 com diminuição dos níveis séricos em pacientes em tratamento prolongado com metformina e, geralmente, parece não ter significância clínica; acidose láctica (0,03 casos/1000 pacientes-anos).

### **Substituição de outros antidiabéticos orais por AMARYL FLEX**

Não há uma exata relação entre a dose de AMARYL FLEX e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Todo aumento na dose de AMARYL FLEX 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.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

- Glimepirida

Sinais e Sintomas: a superdosagem aguda, assim como o tratamento a longo prazo com alta dose de glimepirida, pode causar hipoglicemia severa com risco de vida.

Conduta: 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 severas 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 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 se evitar a ocorrência de casos reincidentes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado cuidadosamente por pelo menos 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou o risco de recaída, pode persistir durante vários dias.

- **Metformina**

Hipoglicemia não foi observada com doses de até 85g de metformina, embora a acidose láctica tenha ocorrido em certas circunstâncias. Elevada superdosagem ou riscos concomitantes de metformina podem conduzir à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada no hospital. O método mais eficaz para remover o lactato e a metformina é a hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.1300.1044

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP nº 5.854

### **Glimepirida 1mg, 2mg e cloridrato de metformina 500 mg:**

#### **Fabricado por:**

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413

CEP 08613-010 - Suzano - SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB 220612

Atendimento ao Consumidor  
 **0800-703-0014**  
[www.sanofi-aventis.com.br](http://www.sanofi-aventis.com.br)



**Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 21/08/2012.**