

APROVADO

Maria Fela  
assinatura

03/01/11

Cáritys  
assinatura

10/01/11

BULA DIAMELLITIS  
Bula N.º 17794/0016  
Medidas: 230x200 mm  
Bula n.º: 4000857/RD

**Histórico da Revisão:**  
Troca de titularidade de cefarma para mabra. Troca do logo cefarma pelo mabra. Troca de RT de Michele para Liliane. Mudança no nº de registro e no código da bula entre 09-10/08/11.

**Sangue:** Podem ocorrer alterações na crase sanguínea. Ocorre raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose ou pancitopenia podem ocorrer. Outras reações adversas: Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas tais como prurido, urticária ou erupções. Tais reações são leves, mas podem tornar-se graves, acompanhadas por dispnéia e hipotensão arterial, às vezes evoluindo até choque. Em caso de urticária, o médico deve ser imediatamente informado. 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 nos resultados de monitoração regular da glicemia e glicosúria. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares na proporção de hemoglobina glicosilada. Dívidas e enganos (como esquecimento de uma dose) nunca devem ser resolvidos por conta própria (por exemplo, tomando-se uma dose maior mais tarde). Devem ser esclarecidos e discutidos com o médico e por ele definidos. A dose inicial usual é de 1 mg de DIAMELLITIS diariamente. Se necessário, esta dose diária poderá ser aumentada. Recomenda-se que tal aumento se faça de acordo com o controle do nível de glicose no sangue e de forma gradual, em intervalos de 1 a 2 semanas, de acordo com as seguintes etapas: 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 6 mg. A dose inicial usual para pacientes com diabetes bem controlado é de 1 a 4 mg de DIAMELLITIS ao dia. Doses diárias superiores a 6 mg (até 8 mg) somente são eficazes para uma minoria de pacientes e não devem ser utilizadas. A distribuição das doses é determinada pelo médico, levando-se em consideração o quadro clínico do paciente. Normalmente, uma única dose diária de DIAMELLITIS 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 glibepririda podem diminuir durante o tratamento. Para evitar hipoglicemia, deve-se considerar oportuna uma redução temporária na dose ou interrupção da terapia com DIAMELLITIS. Um ajuste de dose deverá ser considerado caso ocorram mudanças no peso ou no estilo de vida do paciente, ou ainda na ocorrência de outros fatores que aumentem a susceptibilidade para hipo ou hiperglicemia.

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

**Duração do tratamento:** O tratamento com DIAMELLITIS é de longa duração, dependente da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável.

**Substituição de outros antidiabéticos orais por DIAMELLITIS:** Não há uma exata relação entre a dose de DIAMELLITIS e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Quando for substituir a administração destes agentes por DIAMELLITIS, a dose diária inicial deve ser de 1 mg; isto é aplicável mesmo quando se parte de doses máximas de outro agente hipoglicemiante oral. Todo aumento na dose de DIAMELLITIS deve ser realizado seguindo-se as diretrizes indicadas no item **Posologia**. Deve-se ter em conta a potência e a duração da ação do agente hipoglicemiante empregado previamente. Pode ser necessário interromper o tratamento para evitar efeitos aditivos que aumentariam o risco de hipoglicemia. Em alguns casos de pacientes com diabetes Tipo 2 anteriormente controlado com insulina, uma substituição por DIAMELLITIS 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 DIAMELLITIS, pode-se iniciar o tratamento concomitante com insulina. Deve-se manter a mesma dose de glibepririda e iniciar o tratamento com insulina em dose baixa, aumentando esta dose gradualmente até 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 glibepririda ou metformina, pode-se iniciar o tratamento concomitante com ambos agentes antidiabéticos orais. Se a terapia estabelecida tanto com glibepririda ou metformina progredir em um mesmo nível de dose, o tratamento adicional com glibepririda ou metformina deve ser iniciado com uma dose baixa, a qual deve ser quantificada dependendo do nível de controle metabólico desejado para a dose máxima diária. O tratamento com a associação deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa.

**Populações especiais:** *Insuficiência renal:* Existe informação limitada disponível quanto ao uso de DIAMELLITIS na insuficiência renal. Pacientes com insuficiência da função renal podem ser mais sensíveis aos efeitos hipoglicemiantes de DIAMELLITIS (ver item **Farmacocinética**).

**SUPERDOSAGEM**

A superdosagem aguda, assim como o tratamento a longo prazo com doses muito elevadas de glibepririda, pode causar hipoglicemia grave com risco de vida. O médico responsável deve ser informado tão logo a superdosagem de DIAMELLITIS 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 como perda da consciência ou outras alterações neurológicas graves, são emergências médicas e requerem tratamento imediato e hospitalização. Se o paciente estiver inconsciente é indicada uma injeção intravenosa de solução concentrada de glicose (para adultos inicia-se 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 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 DIAMELLITIS que representem ameaça à vida, requerem medidas de desintoxicação tais como, lavagem gástrica e carvão medicinal. Após a reposição aguda de glicose ter sido completada, é geralmente necessário a administração de infusão intravenosa de glicose em baixas concentrações para se evitar a ocorrência de casos recidivantes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado cuidadosamente por pelo menos 24 horas.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**NÚMERO DO LOTE, DATA DE FABRICAÇÃO E PRAZO DE VALIDADE: VIDE CARTUCHO.**

Farm. Resp.: Dr<sup>o</sup>. Eliane de Lima Lenza \* CRF/GO: 2992  
Reg. MS: 1.7794.0016

**Fabricado por:** Cifarma Científica Farmacêutica Ltda.  
Av. das Indústrias, n.º 3.651 - Bairro Bicas  
CEP: 33040-130 - Santa Luzia - MG  
CNPJ: 17.562.075/0003-20 - Indústria Brasileira

**Registrado por:** Mabra Farmacêutica Ltda.  
Rod. BR 153, Km 5,5, Bloco 'A' - Jardim Guanabara  
CEP: 74675-090 - Goiânia/GO  
CNPJ: 09.545.589/0001-88 - Indústria Brasileira



4000857/R0



**Diamellitis**  
glibepririda - DCB: 04494



**FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES**

DIAMELLITIS comprimidos - Embalagens contendo 30 comprimidos de 1 mg, 2 mg ou 4 mg e 480 comprimidos de 2mg.

**USO ORAL ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido de DIAMELLITIS 1 mg contém:  
glibepririda ..... 1 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, corante óxido de ferro vermelho, dióxido de silício e lactose).

Cada comprimido de DIAMELLITIS 2 mg contém:  
glibepririda ..... 2 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, corante azul brilhante Alumínio Laca, corante amarelo Tartrazina, corante amarelo crepúsculo Alumínio Laca, dióxido de silício e lactose).

Cada comprimido de DIAMELLITIS 4 mg contém:  
glibepririda ..... 4 mg  
Excipientes q.s.p. .... 1 comprimido  
(celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, corante azul brilhante Alumínio Laca, dióxido de silício e lactose).

**INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

**Ação esperada do medicamento:** DIAMELLITIS é indicado 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. DIAMELLITIS pode ser associado a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina, como a metformina. DIAMELLITIS também pode ser utilizado em associação com insulina.

**Cuidados de conservação:** DIAMELLITIS deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

**Prazo de validade:** DIAMELLITIS possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, desde que observados os cuidados de conservação. Ao adquirir o medicamento confira sempre o prazo de validade impresso na embalagem externa do produto.

**Nunca use medicamento com prazo de validade vencido, pode ser prejudicial à saúde, antes de usar observe o aspecto do medicamento.** Confira, antes de usar o medicamento, o nome na embalagem, para não haver enganos. Não utilize DIAMELLITIS caso haja sinais de violação e/ou danificações da embalagem.

**Gravidez e lactação: Informe ao seu médico quando da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. DIAMELLITIS não deve ser utilizado 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 DIAMELLITIS é orientada pela necessidade, de acordo com o nível sanguíneo de glicose. Os comprimidos de DIAMELLITIS 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:** Qualquer redução na posologia ou interrupção do tratamento feita sem orientação ou supervisão médica pode representar sérios riscos para a saúde do paciente. **Não interromper ou modificar o tratamento sem o conhecimento do seu médico.**

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

**Ingestão concomitante com outras substâncias:** Durante o tratamento, 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. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.**

**Contra-indicações:** DIAMELLITIS é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à glibepririda ou a outras sulfonilureias, derivados sulfonamídicos ou aos demais componentes da formulação. DIAMELLITIS é contra-indicado durante a gravidez e lactação. É também contra-indicado em casos de cetoacidose diabética, estando o paciente em coma ou não. Essa condição deve ser tratada com insulina.

**Reações adversas:** Hipoglicemia, alterações visuais temporárias, náusea, vômito, sensação de pressão ou plenitude gástrica, dor abdominal, diarreia e alterações sanguíneas. **Informe ao seu médico quando da ocorrência de qualquer sensação diferente ou reação desagradável observada na vigência do tratamento.**

**Precauções:** Durante o início, após alterações no tratamento, ou quando DIAMELLITIS não for administrado regularmente, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem ser prejudicadas.

**DIAMELLITIS 2 mg contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FD&C n.º 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.**

**Conduta em caso de superdose:** Em caso de superdosagem o médico deverá ser informado imediatamente.

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

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

**Farmacodinâmica:**

**Mecanismo de ação:** Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com *diabetes mellitus* Tipo 2, a glibepririda 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 glibepririda em animais e voluntários saudáveis leva à liberação de menores quantidades de insulina comparativamente a glibenclamida. Este fato sugere a existência de efeitos extra pancreáticos (sensibilização à insulina e mimetismo da insulina) da glibepririda. Adicionalmente, quando comparado às outras sulfonilureias, a glibepririda apresenta menor efeito sobre o sistema cardiovascular. A glibepririda 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 glibepririda 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 glibepririda liga-se especificamente à proteína 65 kDa, localizada na membrana da célula beta. Esta interação da glibepririda 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 de insulina por meio de exocitose. A glimepirida se associa e se dissocia da proteína ligadora muito mais rápida e frequentemente do que a glibenclamida. Acredita-se que a característica alta taxa de associação/dissociação da glimepirida à proteína ligadora é responsável pelo seu pronunciado efeito de sensibilização à glicose e pelo efeito de proteção da célula beta contra a dessensibilização e exaustão prematura. **Efeito de sensibilização à insulina:** A glimepirida aumenta a ação normal da insulina sobre a absorção periférica de glicose (dados de estudos em humanos e animais).

**Efeitos do mimetismo da insulina:** A glimepirida mimetiza a ação da insulina na absorção periférica de glicose e produção hepática de glicose. A absorção periférica de glicose ocorre pelo seu transporte para o interior das células musculares e lipídicas. A glimepirida aumenta diretamente o número de moléculas de glicose transportadas pela membrana plasmática das células musculares e lipídicas. O aumento do influxo de glicose leva à ativação da fosfolipase C glicosilfosfatidilinositol-específica. Como resultado, os níveis celulares de AMPc diminuem, causando redução da atividade da proteína quinase A, que, por sua vez, estimula o metabolismo da glicose. A glimepirida inibe a produção hepática de glicose por meio do aumento da concentração de frutose-2,6-bisfosfato, que inibe a gliconeogênese.

**Efeitos sobre a agregação plaquetária e formação de placas ateroscleróticas:** A glimepirida reduz a agregação *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 sulfonilúreas afetam o sistema cardiovascular por meio dos canais de potássio sensíveis a ATP (ver acima). Comparada às sulfonilúreas convencionais, a glimepirida exerce um efeito significativamente menor no sistema cardiovascular (dados de estudos em animais). Este fato pode ser explicado pela natureza específica da interação entre a glimepirida e a proteína ligadora do canal de potássio sensível a ATP.

**Características farmacodinâmicas:** Em pessoas saudáveis, a dose oral mínima efetiva é de aproximadamente 0,6 mg. O efeito da glimepirida é dose-dependente e reprodutível. A resposta fisiológica ao exercício físico agudo, como por exemplo, a redução da secreção de insulina, continua presente sob o efeito de glimepirida. Não existem diferenças significativas relacionadas à administração do fármaco 30 minutos ou imediatamente antes da refeição. Em pacientes diabéticos, alcança-se um bom controle metabólico durante 24 horas com a administração de uma única dose. Adicionalmente, em um estudo clínico, 12 de 16 pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina entre 4 e 79 mL/min) alcançaram um bom controle metabólico. Apesar do metabólito hidróxi da glimepirida causar uma redução pequena, porém significativa da glicose sérica em pessoas saudáveis, ele é responsável por somente uma pequena parte do efeito total do fármaco.

**Terapia combinada com insulina:** Em pacientes que não alcançaram um controle metabólico adequado com a dose máxima de glimepirida, pode-se iniciar a terapia concomitante com insulina. Em dois estudos, a terapia com a associação de insulina e glimepirida promoveu o mesmo controle metabólico que insulina em monoterapia; entretanto, foi necessária uma dose média menor de insulina na terapia associada.

**Terapia combinada com metformina:** Em pacientes que não alcançaram um controle adequado com a dose máxima tanto de glimepirida quanto de metformina, pode-se iniciar a terapia concomitante com ambos agentes antidiabéticos. Em dois estudos, verificou-se melhora no controle metabólico no tratamento combinado em comparação ao tratamento com o fármaco isolado.

#### Farmacocinética

A biodisponibilidade absoluta da glimepirida é completa. A ingestão de alimentos não exerce nenhuma influência relevante na absorção. As concentrações séricas máximas (C<sub>máx</sub>) são alcançadas aproximadamente 2,5 horas após a administração oral (309 mg/mL durante a administração de doses múltiplas de 4 mg por dia) e existe uma relação linear entre dose/C<sub>máx</sub> e dose /AUC. A glimepirida apresenta um pequeno volume de distribuição (aproximadamente 8,8 L), que é aproximadamente igual ao volume de distribuição da albumina; alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (> 99%) e baixo *clearance* (aprox. 48 mL/min). A meia-vida sérica média predominantemente, 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 hidróxi e um derivado carboxi. Após a administração oral de glimepirida, as meias-vidas terminais destes metabólitos foram de 3 a 6 horas e de 5 a 6 horas, respectivamente. A comparação entre a administração diária de dose única e dose múltipla não revelou diferenças significativas em relação aos parâmetros farmacocinéticos e a variabilidade intraindividual foi muito baixa. Não foi observado acúmulo relevante do fármaco. Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes em homens e mulheres, assim como em pacientes jovens e idosos (acima de 65 anos). Em um estudo fase aberta, dose única, conduzido em 15 pacientes com insuficiência renal, glimepirida (3 mg) foi administrada em 3 grupos de pacientes com diferentes níveis de *clearance* de creatinina médio (CL<sub>Cr</sub>): (Grupo I, CL<sub>Cr</sub> 77,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CL<sub>Cr</sub> 27,4 mL/min, n = 3) e (Grupo III, CL<sub>Cr</sub> 9,4 mL/min, n = 7). A glimepirida demonstrou ser bem tolerada em todos os 3 grupos. Em pacientes com *clearance* de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do *clearance* de 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 CL<sub>Cr</sub> menor que 22 mL/min tiveram controle adequado de seus níveis de glicose com um regime posológico de apenas 1 mg por dia. Em geral, não existem riscos adicionais de acúmulo 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.

#### DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA

**Toxicidade crônica:** Em estudos de toxicidade crônica e subcrônica conduzidos em ratos, camundongos e cães observou-se declínio da glicose sérica, assim como desgranulação das células beta do pâncreas; estes efeitos demonstraram ser, a princípio, reversíveis e relacionados aos sinais do efeito farmacodinâmico do medicamento. Em um estudo de toxicidade crônica conduzido em cães, dois dos animais que receberam a maior dose (320 mg/Kg de peso corpóreo) desenvolveram catarata. Estudos *in vitro* cristalinos bovinos e investigações realizadas em ratos não demonstraram nenhum potencial cataratogênico ou cocataratogênico.

**Carcinogenicidade:** Estudos prolongados em ratos não revelaram nenhum potencial carcinogênico. Em camundongos, foi observado aumento da incidência de hiperplasia e adenoma de células da ilhotas; estas observações foram relacionadas como resultantes da estimulação crônica das células beta. A glimepirida não demonstrou nenhum efeito mutagênico ou genotóxico.

**Toxicologia reprodutiva:** A administração em ratos não demonstrou nenhum efeito sobre a fertilidade, o curso da gravidez ou o parto. Os fetos que nasceram através de cesariana apresentaram um leve retardo no crescimento. Foram observadas deformações no útero, fêmur e articulação do quadril e do ombro em fetos que nasceram por meio de parto normal, de ratas que receberam altas doses do medicamento. A administração oral de 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, aprendizado, 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 intrauterinos somente em coelhos. Todas as descobertas de toxicologia reprodutiva estão provavelmente relacionadas aos efeitos farmacodinâmicos de doses excessivas e não são específicas à substância.

#### INDICAÇÕES

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

#### CONTRAINDICAÇÕES

DIAMELLITIS não deve ser administrado para o tratamento de *Diabetes mellitus* insulino-dependente (Tipo 1, ou seja, para o tratamento de diabéticos com história de cetoacidose), de cetoacidose diabética ou de pacientes em pré-coma ou coma diabético. Essa condição deve ser tratada com insulina. É contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à glimepirida ou outras sulfonilúreas, derivados sulfonamídicos ou a qualquer componente da formulação. Não há experiência suficiente na utilização de DIAMELLITIS em pacientes com insuficiência hepática grave e em pacientes sob diálise. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves, é indicada a substituição pela insulina, pelo menos para se conseguir um controle metabólico adequado. DIAMELLITIS não deve ser usado durante a gravidez e lactação.

#### PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Sob condições excepcionais de “stress” (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível sanguíneo de glicose, fazendo-se necessário substituir o hipoglicemiante oral por insulina, a fim de se manter um controle metabólico adequado. Durante as primeiras semanas de tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitoração cuidadosa. Fatores que favorecem a hipoglicemia incluem: indisposição ou (mais comum em pacientes idosos) incapacidade do paciente em cooperar; desnutrição, refeições irregulares ou refeições suprimidas; alterações na dieta; consumo de álcool, principalmente quando combinado com supressão de refeições; função renal comprometida; alteração grave da função hepática; superdosagem com DIAMELLITIS; 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 DIAMELLITIS na ausência de qualquer indicação. Quando estes fatores estiverem presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de DIAMELLITIS 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 neuropatia autonômica ou quando o paciente estiver recebendo tratamento concomitante com betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina e outros fármacos simpaticolíticos. A hipoglicemia pode ser, quase sempre, prontamente corrigida pela administração imediata de carboidratos (glicose ou açúcar). É conhecido uso de outras sulfonilúreas 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 severa requer tratamento imediato, acompanhamento pelo médico e, em algumas circunstâncias, a hospitalização do paciente. Pode ocorrer diminuição do estado de alerta do paciente devido à hipoglicemia ou hiperglicemia, especialmente no início ou após alterações no tratamento, ou quando DIAMELLITIS não for administrado regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

DIAMELLITIS 2 mg contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FD&C n° 5) que pode causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao ácido acetilsalicílico.

Gravidez: DIAMELLITIS não deve ser administrado durante a gravidez, devido ao risco de dano à criança. O tratamento com glimepirida deve ser substituído por insulina durante a gravidez. As pacientes que estiverem planejando engravidar devem informar o médico. Recomenda-se, para estas pacientes, a substituição do tratamento por insulina.

Lactação: A fim de evitar uma possível ingestão por meio do leite materno e possível dano à criança, DIAMELLITIS não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Se necessário, a paciente deve substituir o tratamento com DIAMELLITIS por insulina, ou interromper a amamentação.

#### INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na experiência do uso do produto 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) do CYP2C9. Potencialização do efeito hipoglicemiante e, portanto, em alguns casos, pode ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado: insulina ou outro antidiabético oral; cloranfenicol; ciclofosfamidas; fenfluramina; fibratos; guanetidina; inibidores da MAO; ácido paraminosalicílico; fenilbutazona e oxifenibutazona; probenecida; salicilatos; antibióticos sulfonamídicos; tritoqualina; fluconazol; inibidores da ECA; esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos; derivados cumarínicos; disopiramide; feniramidol; fluoxetina; ifosfamida; miconazol; pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas); azapropazona; quinolonas; sulfimpirazona; tetraciclina e tetrofosfatos. As seguintes substâncias atuam reduzindo o efeito hipoglicemiante da glimepirida, quando administradas simultaneamente, podendo contribuir para a ocorrência de hiperglicemia: acetazolamida; corticosteroides; diuréticos; glucagon; ácido nicotínico (em doses elevadas); fenotiazínicos; rifampicina; barbitúricos; diazóxido; epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpaticomiméticos; laxantes (após uso prolongado); estrogênios e progestagênios; fenitoína e 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 simpaticolíticos, como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica para hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes. Tanto a ingestão crônica quanto a aguda de álcool pode potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante de DIAMELLITIS. O uso de DIAMELLITIS pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

#### REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia: Pode ocorrer hipoglicemia como resultado da ação de redução da glicose sanguínea do DIAMELLITIS, que, com base no que se conhece das outras sulfonilúreas, 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 da fala, afasia, alterações visuais, tremor, parestias, alterações sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, delírio, convulsões, sonolência e perda da consciência, podendo evoluir para coma, dificuldade de respiração e bradicardia. Adicionalmente, sinais de contrarregulação adrenérgica podem estar presentes, tais como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, angina do peito e arritmias cardíacas. O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral. Os sintomas de hipoglicemia quase sempre desaparecem quando esta é corrigida.

Olhos: Especialmente no início do tratamento, podem ocorrer alterações visuais temporárias, devido às modificações dos níveis de glicose no sangue. A causa desse 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 sulfonilúreas, incluindo a glimepirida, também podem causar em casos isolados alterações da função hepática (por exemplo, colestase e icterícia), assim como hepatite, que pode levar à insuficiência hepática.