**Modelo de Bula**

**PROFISSIONAL**

# Glibeneck®

**glibenclamida**

1FARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA

COMPRIMIDO

5 MG

# Modelo de Bula

# PROFISSIONAL

**I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Glibeneck®**
glibenclamida
**MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA**

**APRESENTAÇÕES**
Comprimidos de 5 mg: embalagens contendo 30 ou 500 comprimidos.

**USO ORAL**
**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO**
Cada comprimido contém:
glibenclamida..... 5 mg
Excipientes*q.s.p.:..... 1 comprimido
* celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.

**II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**
Este medicamento é destinado ao tratamento oral do *diabetes* mellitus não insulino-dependente (Tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis sanguíneos de glicose não podem ser controlados apenas por dieta, exercício físico e redução de peso.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**
A eficácia de glibenclamida no controle do diabetes tipo 2 pode ser comprovada no estudo multicêntrico envolvendo 15 centros de pesquisa, 4075 pacientes, divididos em vários grupos de análises, dentre eles, grupos usando metformina, insulina e glibenclamida. Clauson, et al demonstraram, em um estudo randomizado envolvendo 39 pacientes acompanhados por um ano, que a glibenclamida é eficaz e melhora o controle da glicemia a longo prazo. Fischer, et al comprovaram também a eficácia de glibenclamida em seu estudo com 77 pacientes diabéticos tipo 2, estudo este randomizado, duplo cego placebo controlado por 16 semanas, ou seja, comprovou uma melhora substancial no controle da glicose. Liu, et al comprovaram a eficácia de glibenclamida em conjunto com insulina no controle glicêmico dos mesmos, estudando pacientes diabéticos não insulino-dependentes por 12 meses. Liu D. também afirma que essa terapia combinada induz a produção maior de insulina endógena.
Martin, et al publicaram um estudo de coorte multicêntrico envolvendo 91 pacientes com diabetes tipo 2 por 1 ano, com resultados de eficácia da glibenclamida, diminuindo o peso dos pacientes e melhorando o controle de glicemia.

**Referências Bibliográficas**
1.UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweiht patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet. 1998 Sep;352(9131):854-65.
2.Clauson P, et al. Daytin e glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up. Diabet Med. 1996 May;13(5):471-7.
3.Fischer S, et al. Influence of treatment with acarbose or glibenclamide on insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab. 20 3 Jan;5(1):38-44.
4.Liu D, et al. Combined insulin-glibenclamide therapy of NIDDM patients in primary health care. A follow-up study of its compliance and efficacy and a review of the literature. Scand J Prim Health Care. 1990 Dec;8(4):213-7.
5.Martin S, et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or gliben lamide in Type 2 diabetes: a multicentre retrospective cohort study. Diabetologia. 2003 Dec;46(12):1611-7.

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**
**Mecanismo de ação**
Glibeneck® apresenta como princípio ativo a glibenclamida, antidiabético oral do grupo das sulfonilureias, dotado de potente ação hipoglicemiante. Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com diabetes mellitus não insulino-dependentes (tipo 2), a glibenclamida reduz a concentração plasmática de glicose através da estimulação da liberação de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito funciona em interação com a glicose (melhora da resposta das células beta ao estímulo fisiológico da glicose). A glibenclamida também apresenta efeitos extrapancreáticos: ela reduz a produção de glicose hepática e melhora a ligação e a sensibilidade da insulina nos tecidos periféricos.

**Propriedades farmacodinâmicas**
Após dose única matinal, o efeito hipoglicemiante permanece detectável por, aproximadamente, 24 horas.
Durante o tratamento em longo prazo, o efeito hipoglicemiante da glibenclamida se mantém, enquanto que os níveis de insulina voltam ao valor normal. A glibenclamida apresenta uma leve ação diurética e aumenta a depuração de água livre.

**Propriedades farmacocinéticas**
**Absorção**
A glibenclamida é rapidamente absorvida após administração oral. A absorção da glibenclamida não é significativamente afetada pelos alimentos. É bem absorvida pelo trato gastrintestinal; os níveis séricos máximos ocorrem cerca de 2 a 4 horas após a dose oral e persistem por 24 horas. O início da ação ocorre em aproximadamente em 1 hora a 90 minutos.
**Distribuição**
A biodisponibilidade de glibenclamida a partir dos comprimidos é de, aproximadamente, 70%. O pico de concentração plasmática é atingido após 2 a 4 horas.
A meia-vida sérica de glibenclamida após administração oral é de aproximadamente 2 a 5 horas, embora alguns estudos sugiram que em pacientes com diabetes mellitus possa haver meia-vida mais prolongada de 8 a 10 horas.
Não ocorre acúmulo de glibenclamida.
A ligação da glibenclamida às proteínas plasmáticas é maior que 98%; in vitro, esta ligação é predominantemente não iônica.
**Metabolismo**
A glibenclamida é completamente metabolizada pelo fígado. O principal metabólito é o 4-trans-hidroxiglibenclamida; outro é o 3-cis-hidroxiglibenclamida. Os metabólitos da glibenclamida apresentam alguma contribuição para o efeito redutor da glicemia no sangue.
**Excreção**
Os metabólitos da glibenclamida são excretados por via urinária e biliar. Aproximadamente 50% da dose são excretadas na urina e 50% por via biliar. A excreção se completa após 45 a 72 horas.
**Farmacocinética em Populações Especiais**
Pacientes com Insuficiência Renal: Em pacientes com insuficiência renal, há aumento da excreção de metabólitos na bile. Este aumento é dependente da gravidade da insuficiência renal.
**Gestantes e Lactantes**
A glibenclamida atravessa a placenta em pequenas quantidades. Assim como outras sulfonilureias, a glibenclamida é presumivelmente excretada no leite materno.

**4. CONTRAINDICAÇÕES**
Glibeneck® não deve ser administrado:
- em pacientes com *diabetes* mellitus insulino-dependente (Tipo 1 ou diabetes juvenil), por exemplo, diabéticos com histórico de cetoacidose;
- no tratamento de cetoacidose diabética;
- no tratamento de pré-coma ou coma diabético;
- em pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves;
- em pacientes com hipersensibilidade a glibenclamida ou a qualquer um dos componentes da fórmula;
- em mulheres grávidas;
- em mulheres lactantes;
- em pacientes tratados com bosentana (vide “Interações Medicamentosas”).

**Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com disfunção renal e/ou hepática grave.**
**Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.**
**Categoria de risco na gravidez: categoria C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**
**ADVERTÊNCIAS**
Estudos epidemiológicos sugerem que a administração de glibenclamida está associada com aumento do risco de mortalidade cardiovascular quando comparado ao tratamento com metformina ou glicazida. Este risco é especialmente observado em pacientes com doença coronariana diagnosticada.
Os sinais clínicos da hiperglicemia são: diurese frequente, sede intensa, boca seca, pele seca. E os sinais clínicos da hipoglicemia são: fome intensa, sudorese, tremor, agitação, irritabilidade, cefaleias, distúrbios do sono, depressão do humor e distúrbios neurológicos transitórios (ex.: alterações da fala, visão e sensação de paralisia).
Em situações excepcionais de estresse (por exemplo, traumas, cirurgias, infecções febris), o controle da glicemia pode não ser adequado e a substituição temporária por insulina pode ser necessária para manter um bom controle metabólico.
As pessoas alérgicas a outros derivados de sulfonamidas também podem desenvolver uma reação alérgica à glibenclamida.

**PRECAUÇÕES**
Para atingir o objetivo do tratamento com Glibeneck®, isto é, controle adequado da glicemia plasmática, a aderência à dieta, a prática de exercícios físicos regulares e suficientes e, se necessário, a redução de peso, são tão necessários quanto à administração regular de Glibeneck®.
Durante o tratamento com Glibeneck® os níveis de glicose no sangue e na urina devem ser medidos regularmente. Além disso, recomenda-se a realização de determinações regulares da proporção de hemoglobina glicada. O monitoramento dos níveis de glicose no plasma, e urina também auxiliam na detecção de falha terapêutica, tanto primária quanto secundária. De acordo com as diretrizes atuais (por exemplo, o consenso europeu para Diabetes Mellitus não insulino dependente NIDDM), o monitoramento de alguns outros parâmetros também é recomendado.
Quando iniciar o tratamento, o paciente deve ser informado quanto aos efeitos e aos riscos de Glibeneck® e quanto às interações com a dieta e exercícios físicos; deve-se ressaltar a importância da cooperação adequada por parte do paciente. Assim como com qualquer outro medicamento redutor de glicose no sangue, é necessário que o paciente e o médico estejam cientes do risco de hipoglicemia.
Os fatores que favorecem a hipoglicemia incluem:
- relutância (mais comumente em paciente idosos) ou incapacidade do paciente cooperar;
- subnutrição, horários irregulares das refeições ou refeições perdidas;
- desequilíbrio entre esforço físico e ingestão de carboidratos;
- alterações na dieta;
- disfunção renal;
- disfunção hepática grave;

- superdosagem com Glibeneck®;
- distúrbios descompensados do sistema endócrino afetando o metabolismo dos carboidratos e da contrarregulação da hipoglicemia (como por exemplo, em certos distúrbios da função tireoidiana e insuficiência na pituitária anterior ou adrenocortical);
- uso concomitante com outros medicamentos (vide "Interações Medicamentosas");
- tratamento com Glibeneck® na ausência de qualquer indicação.

O paciente deve informar seu médico sobre os fatores citados acima e sobre episódios de hipoglicemia, uma vez que eles podem indicar a necessidade de um monitoramento cuidadoso.

Se tais fatores de risco de hipoglicemia estiverem presentes, pode ser necessário uma alteração na dosagem de Glibeneck® ou do tratamento completo. Isto também se aplica em casos de surgimento de doença durante o tratamento ou toda vez que o estilo de vida do paciente mudar. Os pacientes idosos são particularmente susceptíveis à ação hipoglicêmica de medicamentos redutores de glicose. Pode ser difícil reconhecer hipoglicemia em idosos. As doses iniciais e de manutenção devem ser conservadoras para evitar reações de hipoglicemia.

Estes sintomas de hipoglicemia, que refletem a contrarregulação adrenérgica corpórea (vide "Reações Adversas"), podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve gradualmente, quando há neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanitidina ou outros medicamentos simpatolíticos.

A hipoglicemia quase sempre pode ser rapidamente corrigida através da ingestão imediata de carboidratos (glicose ou açúcar tais como açúcar puro, suco de frutas ou chá adoçados com açúcar). Para esta finalidade os pacientes devem sempre levar consigo um mínimo de 20 g de glicose. Eles podem necessitar de auxílio de outras pessoas para evitar complicações.

Os adoçantes artificiais não são eficazes no controle da glicemia.

Apesar das medidas de controle terem sucesso inicialmente, a hipoglicemia pode ocorrer novamente. Os pacientes devem, portanto, permanecer sob constante observação.

A hipoglicemia severa ou episódios prolongados, os quais somente podem ser temporariamente controlados utilizando açúcar, requerem tratamento imediato e acompanhamento médico e, em alguns casos, cuidados hospitalares.

Se outras doenças surgirem durante o tratamento com Glibeneck®, o médico que está orientando o tratamento deve ser imediatamente informado. Se tratado por outro médico (por exemplo, internações hospitalares após acidente, doença num feriado), o paciente deve informá-lo que é diabético e qual é o seu tratamento.

O tratamento dos pacientes com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato-desidrogenase) com sulfoniluréias pode levar à anemia hemolítica. Uma vez que a glibenclamida pertence à classe das sulfoniluréias, deve-se ter cautela em pacientes com deficiência de G6PD, e deve ser considerada, a utilização de um agente alternativo não-sulfoniluréia.

**Gravidez**

A Glibeneck® não deve ser administrado durante a gravidez (vide "Contraindicações"). O tratamento com Glibeneck® deverá ser substituído por insulina durante a gravidez. As pacientes que planejam engravidar devem informar ao seu médico.

Recomenda-se que para estas pacientes, o tratamento seja substituído por insulina.

**Lactação**

Para prevenir uma possível ingestão através do leite materno, Glibeneck® não deve ser administrado durante a lactação. Se necessário, o tratamento com Glibeneck® deverá ser substituído por insulina, ou deverá interromper a amamentação.

**População Especial**

**Pacientes idosos**

A hipoglicemia ocorre com maior frequência em pacientes idosos que usam glibenclamida. Recomenda-se o uso de doses conservadoras em pacientes idosos para evitar hipoglicemia.

**Outros grupos de risco**

Glibeneck® não deve ser utilizada por pacientes com disfunção renal e/ou hepática graves.

**Risco de dirigir veículos ou realizar outras tarefas que exijam atenção**

O tratamento de diabetes com Glibeneck® requer monitoramento constante. O estado de alerta e o tempo de reação podem ser prejudicados por episódios de hipo ou hiperglicemia especialmente no início ou após alteração no tratamento ou quando Glibeneck® não é ingerido regularmente. Isto pode, por exemplo, afetar a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

**Dados de Segurança Pré-clínicos**

Toxicidade Aguda

Segue abaixo a LD50 por administração oral:

| | |
|---|---|
| Camundongo | > 15 g/kg de peso corpóreo |
| Rato | > 15 g/kg de peso corpóreo |
| Porquinho da Índia | > 15 g/kg de peso corpóreo |
| Coelho | > 10 g/kg de peso corpóreo |
| Cachorro | > 10 g/kg de peso corpóreo |

A LD50 para injeção intraperitoneal:

Rato 6,3 a 8,4 g/kg de peso corpóreo

**Toxicidade Crônica**

Doses orais diárias de 11 mg/kg de peso corpóreo (200 ppm) em ratos e 20 mg/kg de peso corpóreo por 18 meses em cachorros foram toleradas sem sinal de toxicidade.

**Carcinogênese**

Um estudo de oncogenicidade em camundongos administrando doses iguais ou inferiores a 3000 mg/kg de peso corpóreo, diariamente por 2 anos não demonstrou promoção ou indução de carcinogenicidade.

**Mutagênese**

Um estudo de mutagenicidade em teste de Salmonela/microssoma (teste de Ames) não indicou mutagenicidade. Isto é confirmado através de várias investigações adicionais de mutagenicidade descritas na literatura.

**Teratogênese**

Os estudos de teratogenicidade em ratos e coelhos não apresentaram indicação de qualquer efeito teratogênico da glibenclamida. Entretanto, após doses muito elevadas (cem vezes a dose terapêutica diária máxima) administradas na fase de organogênese, foram observadas lesões embriotóxicas

(malformações do olho). Tais lesões podem ser interpretadas como consequência da redução excessiva da glicemia plasmática e também podem ser causadas por hipoglicemia induzida pela insulina.
Após administração de doses muito elevadas de glibenclamida em ratas durante a gestação e lactação, foram descritas deformações dos ossos longos dos membros da prole. Estes resultados são considerados como sendo efeitos peri- e/ou pósnatal.
Quando doses excessivas são administradas em coelhas, morte fetal intrauterina foi mais frequente do que nos controles e ocorreram abortos. Existem resultados contraditórios com relação à incidência aumentada de óbito embriofetal intrauterino após administração de doses extremamente altas em ratas e camundongos fêmeas.
Foram observadas malformações em crianças de mulheres tratadas com glibenclamida durante a gravidez. Uma relação causal com a glibenclamida não pode ser excluída. Neste contexto, é importante apontar que um aumento na incidência de malformações é conhecido em mulheres com controle insatisfatório do diabetes, independente do tipo de tratamento.

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**
O uso concomitante de Glibeneck® com outros fármacos pode levar à atenuação ou aumento indesejado de sua ação hipoglicemiante. Por esta razão, outros fármacos não devem ser usados sem o conhecimento do médico.

**Associações não recomendadas**
Bosentana: observou-se um aumento na incidência de elevação das enzimas hepáticas em pacientes recebendo glibenclamida concomitantemente com bosentana. Tanto a glibenclamida quanto a bosentana inibem a bomba de liberação de sal biliar, levando a um acúmulo intracelular de sais biliares citotóxicos. Portanto, esta associação não deve ser utilizada (vide "Advertência e Precauções").

**Interações que devem ser consideradas**
Os pacientes que fazem uso de alguns medicamentos ou param de usá-los durante o tratamento com Glibeneck® podem apresentar alterações no controle da glicemia.
A glibenclamida é metabolizada principalmente pelo CYP2C9 e em menor extensão pelo CYP3A4. Isto deve ser levado em consideração quando a glibenclamida é coadministrada com indutores ou inibidores do CYP2C9.
Potencialização do efeito hipoglicemiante de Glibeneck®, em alguns casos hipoglicemia, pode ocorrer quando se usa os seguintes medicamentos: insulina e outros hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, esteróides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, ifosfamidas, inibidores da MAO, miconazol, ácido paramino-salicílico, pentoxifilina (uso parenteral em altas doses), fenilbutazona, azapropazone, oxifembutazona, probenicida, quinolonas; salicilatos, sulfimpirazona, sulfonamidas, agentes simpatolíticos tais como beta-bloqueadores, e guanetidina, claritromicina, tetraciclina, tritoqualina, trofosfamida.
A atenuação do efeito hipoglicemiante de Glibeneck® e consequente elevação do nível de glicose podem ocorrer quando há o uso concomitante dos seguintes medicamentos: acetazolamida, barbitúricos, corticosteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina), e outras medicações simpaticomiméticas, glucagon, laxativos (após uso prolongado), ácido nicotínico (em altas doses), estrogênio e progestágenos, fenotiazínicos, fenitoína, hormônios tireoidianos e rifampicina.
Pode ocorrer potencialização ou redução de efeito de Glibeneck® em pacientes fazendo uso concomitante de antagonistas do receptor H2, clonidina e reserpina.
Sob a influência de drogas simpatolíticas, tais como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica da hipoglicemia podem ser reduzidos ou tornarem-se ausentes.
O uso de Glibeneck® pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.
Glibeneck® pode elevar a concentração plasmática da ciclosporina e potencialmente levar a um aumento da sua toxicidade.
Portanto, recomenda-se o monitoramento e um ajuste na dose da ciclosporina quando estes medicamentos forem coadministrados.
O colesevelam se liga à glibenclamida e reduz a absorção da glibenclamida no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a glibenclamida é administrada pelo menos 4 horas antes do colesevelam. Portanto, a glibenclamida deve ser administrada pelo menos 4 horas antes da administração do colesevelam.

**Álcool:** A ingestão aguda ou crônica de bebidas alcoólicas pode atenuar ou aumentar a ação hipoglicemiante de Glibeneck® de maneira imprevisível.

**Alimentos:** Até o momento não há dados disponíveis sobre a interferência de alimentos na ação de Glibeneck®.

**Testes laboratoriais:** Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Glibeneck® em testes laboratoriais**.**

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**
Glibeneck® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30º C), protegido da luz e umidade.

**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:**
Comprimido branco, circular, plano, com vinco unilateral.

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

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

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A princípio, a dose de Glibeneck® é determinada pelo nível de glicemia desejado. A dosagem de glibenclamida deve ser a menor dose eficaz possível. O tratamento com Glibeneck® deve ser iniciado e monitorado pelo médico. O paciente deve tomar Glibeneck® nos horários e doses prescritos pelo médico. Erros de ingestão, como por exemplo, esquecimento de uma dose, nunca poderá ser compensado tomando-se uma dose maior mais tarde. Medidas para lidar com estes erros (em especial, caso esquecer uma dose ou ignorar uma refeição) ou no caso, uma dose não pode ser ingerida no tempo prescrito, deve ser discutido e acordado antecipadamente entre médico e paciente.

Glibeneck® deve ser administrado por via oral, inteiro, sem mastigar, com quantidade suficiente de líquido.

**Dose Inicial e Titulação da Dose**

Dose inicial usual: ½ a 1 comprimido de Glibeneck® 5 mg uma vez ao dia.

Recomenda-se que o tratamento seja iniciado com a menor dose eficaz possível. Isto se aplica particularmente aos pacientes que apresentam uma tendência a hipoglicemia (vide "Advertências e Precauções") ou que pesam menos que 50 kg.

Se necessário, a dose diária pode ser aumentada gradativamente, isto é, em incrementos de no máximo ½ comprimido de Glibeneck® 5 mg em intervalos de uma a duas semanas, e que este aumento seja guiado através do monitoramento da glicemia plasmática.

**Variação de dose em pacientes com diabetes bem controlada; doses máximas**

Dose única usual: ½ a 2 comprimidos de Glibeneck® 5 mg. Uma dose única de 2 comprimidos de Glibeneck® 5 mg não deve ser excedida. Doses maiores devem ser divididas em no mínimo duas doses.

Dose diária usual: 1 ou 2 comprimidos. Exceder a dose diária total de 3 comprimidos não é recomendado, uma vez que doses diárias maiores, de até 4 comprimidos de Glibeneck® 5 mg, são mais eficazes apenas em casos excepcionais.

**Distribuição das doses**

As doses e os horários devem ser decididos pelo médico levando-se em consideração o estilo de vida do paciente.

Normalmente uma dose única diária de Glibeneck® é suficiente.

É recomendado que doses diárias de até 2 comprimidos de Glibeneck® 5 mg sejam administradas antes do desjejum (café da manhã) substancial ou antes da primeira refeição principal, e qualquer porção remanescente da dose diária total seja administrada antes do jantar. É muito importante não pular as refeições depois de ter tomado um comprimido.

**Dose em adultos jovens com Diabetes Mellitus tipo 2**

A dose é basicamente a mesma que para os adultos mais velhos.

**Ajuste de dose secundário**

Como a melhora do controle do diabetes é, por si própria, associada a uma maior sensibilidade à insulina, as necessidades de glibenclamida podem diminuir com a evolução do tratamento. Para evitar hipoglicemia, reduções momentâneas ou a suspensão do tratamento com Glibeneck® devem ser consideradas.

Correções de dosagem devem ser também consideradas sempre que:

- o peso do paciente se altera;
- o estilo de vida do paciente se altera;
- surgem outros fatores os quais causam aumento da susceptibilidade a hipo ou hiperglicemia (vide "Advertências e Precauções").

**Duração do tratamento**

O tratamento com Glibeneck® é normalmente de longo prazo.

**Substituição de outro hipoglicemiante oral por Glibeneck®.**

Não existe nenhuma relação de dose entre Glibeneck® e outros hipoglicemiantes orais. Quando houver a substituição por Glibeneck®, recomenda-se que seja adotado o mesmo procedimento utilizado para dose inicial, iniciando com doses diárias de ½ a 1 comprimido de Glibeneck® 5 mg. Este procedimento se aplica até mesmo nos casos onde o paciente está trocando uma dose máxima de outro hipoglicemiante oral por Glibeneck®. Deve-se considerar a potência e a duração da ação do agente hipoglicemiante previamente utilizado. Um intervalo na medicação pode ser necessário para evitar qualquer potencialização de efeitos, implicando em risco de hipoglicemia. A dosagem é prescrita através dos resultados de exames laboratoriais (doseamento de glicose no sangue e na urina).

**Risco de uso por via de administração não recomendada**

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

**Este medicamento não deve ser mastigado.**

Os comprimidos de Glibeneck® devem ser engolidos sem mastigar com uma quantidade suficiente de líquido, como por exemplo, metade de um copo.

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (≥ 1/10).

Reação comum (≥ 1/100 e < 1/10).

Reação incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100).

Reação rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000).

Reação muito rara (< 1/10.000).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Distúrbios de Metabolismo e Nutrição**

Hipoglicemia (reação muito comum), às vezes prolongada e até mesmo com risco de vida, pode ocorrer como resultado da ação redutora da glicose sanguínea de Glibeneck®. Isto ocorre quando existe um desequilíbrio entre a dose de Glibeneck®, ingestão de carboidratos (dieta), realização de exercício físico e outros fatores que interfiram no metabolismo. Os possíveis sintomas de hipoglicemia incluem: dor de cabeça, fome exagerada, náusea, vômito, cansaço, fadiga, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, incapacidade de concentração, vigilância e reação, depressão,

confusão, distúrbios de fala, afasia, distúrbios visuais, tremor, paresia, distúrbios sensoriais, tontura, desamparo, perda do autocontrole, delírio, convulsões cerebrais, sonolência e perda de consciência incluindo coma, respiração superficial e bradicardia.
Além disso, podem estar presentes sinais de contrarregulação adrenérgica, tais como sudorese, pele pegajosa, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina pectoris e arritmias cardíacas.
O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico severo (reação muito comum), pode assemelhar-se ao de um derrame.
Os sintomas de hipoglicemia quase sempre diminuem quando a hipoglicemia é corrigida.
Em casos isolados, a concentração sérica de sódio pode diminuir (frequência desconhecida).

**Distúrbios Visuais**
Especialmente no início do tratamento podem ocorrer distúrbios visuais temporários (frequências desconhecidas) devido à alteração dos níveis de glicose sanguínea. A causa é uma alteração temporária na turgidez e, portanto, do índice refrativo das lentes, o qual é dependente da glicemia.

**Distúrbios Gastrintestinais**
Podem ocorrer sintomas gastrointestinais tais como: dor abdominal (reação comum), vômitos (frequência desconhecida), diarreias (reação comum), náuseas (reação comum) e distensão abdominal (reação incomum). Entretanto, apesar da manutenção do tratamento, estes sintomas frequentemente diminuem e normalmente não há necessidade de descontinuar o tratamento com Glibeneck®.

**Distúrbios Hepatobiliares**
Pode haver hepatite (frequência desconhecida), elevação do nível das enzimas hepáticas (frequência desconhecida) e/ou colestase e icterícia (frequências desconhecidas), as quais podem regredir depois da suspensão de Glibeneck®, embora possam levar a risco de vida por insuficiência hepática (frequência desconhecida).

**Distúrbios Hematológicos e no Sistema Linfático**
Podem ocorrer alterações hematológicas potencialmente graves. Elas podem incluir casos de trombocitopenia leve a severa, apresentando como púrpura, pancitopenia (devido a mielossupressão), agranulocitose, leucopenia, eritrocitopenia, granulocitopenia, e anemia hemolítica (todas as reações descritas são de frequências desconhecidas). A princípio, estas reações são reversíveis com a suspensão do tratamento com Glibeneck®.

**Distúrbios do Sistema Imunológico**
Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, reações alérgicas ou pseudoalérgicas (frequência desconhecidas); podem ser diretamente devido à glibenclamida, mas também podem ser desencadeadas pelos excipientes. A alergia aos derivados de sulfonamida também pode ser responsável por reações alérgicas à glibenclamida. Reações leves na forma de urticária (frequência desconhecida) podem evoluir para reações graves que implicam em risco de vida com dispneia e queda da pressão arterial, algumas vezes evoluindo para choque (frequência desconhecida). Em casos de urticária, o médico deverá ser imediatamente notificado.

**Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo**
Foram observados, prurido (frequência desconhecida), erupções cutâneas (reação comum), reações bolhosas (frequência desconhecida), eritema multiforme (frequência desconhecida), dermatite esfoliativa (frequência desconhecida). Pode ocorrer hipersensibilidade da pele à luz (frequência desconhecida). Em casos isolados pode surgir vasculite alérgica (frequência desconhecida) e, em algumas circunstâncias, pode implicar em risco de vida.

**Investigações**
A glibenclamida, como todas as sulfonilureias, pode causar ganho de peso (reação comum).
Se estas reações ocorrerem, o médico deve decidir se a terapia com Glibeneck® deve ser descontinuada ou não.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em http://portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

**Sintomas**
A superdose aguda bem como o tratamento com elevadas doses de glibenclamida a longo prazo podem levar a hipoglicemia severa, prolongada, com risco de vida.

**Tratamento**
Tão logo a superdose de Glibeneck® seja identificada, o médico deverá ser notificado imediatamente e o paciente deve ingerir açúcar imediatamente, se possível na forma de glicose, a menos que o médico já tenha assumido o tratamento desta superdose.
Um monitoramento cuidadoso deve ser dispensado ao paciente até que o médico considere que o paciente esteja fora de perigo. É importante lembrar que os sinais clínicos da hipoglicemia podem ocorrer novamente após sinais de uma recuperação inicial.
Algumas vezes, pode ser necessária a internação hospitalar, mesmo por medida de precaução. Em particular, superdoses significativas e reações severas com sintomas como perda de consciência ou outros distúrbios neurológicos sérios são emergências médicas e requerem tratamento e internação imediatos.
Se o paciente estiver inconsciente, indica-se uma injeção intravenosa de solução de glicose concentrada (por exemplo, para adultos iniciar com 40 mL de solução a 20%). Alternativamente em adultos, a administração de glucagon, por exemplo, em doses de 0,5 a 1,0 mg IV, SC ou IM, pode ser considerada.
Em particular quando houver o tratamento de hipoglicemia em bebês e crianças pequenas, a dose de glicose administrada deve ser cuidadosamente ajustada em vista da possibilidade de produzir uma hiperglicemia perigosa, e esta administração deve ser controlada através do monitoramento cuidadoso da glicemia.
Os pacientes que ingeriram uma quantidade de Glibeneck® que possa implicar em risco de vida, requerem atendimento médico de urgência para desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e o uso de carvão ativado).
Após a conclusão da reposição aguda de glicose, geralmente é necessária a administração de infusão de concentrações mínimas de glicose intravenosa, para evitar a recorrência de hipoglicemia. Os níveis glicêmicos do paciente devem ser cuidadosamente monitorados por no mínimo 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou a recaída da hipoglicemia pode persistir por vários dias.

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

# Modelo de Bula

## PROFISSIONAL

**III – DIZERES LEGAIS**
Reg. MS: 1.0481.0045
Farm. Resp.: Larissa Pereira Cobra Sodré Picheli
CRF-MG: 16.100

**Fabricado por:**
**CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.**
Pouso Alegre/MG

**Registrado por:**
**1FARMA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA.**
Rua Engenheiro Prudente, 119 – São Paulo/SP
CEP 01550-000- CNPJ: 48.113.906/0001-49
Indústria Brasileira
®Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)
0800 704 46 47 www.cimedremedios.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Modelo de Bula**

**PROFISSIONAL**

**Histórico de alteração para a bula**

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/ notificação que altera bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Data do Expediente | N° do expediente | Assunto | Data do Expediente | N° do expediente | Assunto | Data da aprovação | Itens de bula | Versões (VS/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 09/07/2014 | 0544127/14-7 | 10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/07/2014 | 0544127/14-7 | 10457- SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/07/2014 | . Para que este medicamento é indicado?<br>. Como este medicamento funciona?<br>. Quando não devo usar este medicamento?<br>. O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?<br>. Como devo usar este medicamento?<br>. O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento?<br>. Quais os males que este medicamento pode me causar?<br>. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?<br>. Indicações<br>. Resultados de eficácia<br>. Características farmacológicas<br>. Contraindicações<br>. Advertências e precauções<br>. Interações medicamentosas<br>. Cuidados de armazenamento do medicamento<br>. Posologia e modo de usar<br>. Reações adversas<br>. Superdose | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) |
| 22/07/2014 | 0585755/14-4 | 10450 – SIMILAR – Notificação de | 10/07/2014 | 0585755/14-4 | 10451 – MEDICAMENTO NOVO – | 10/07/2014 | . O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>. Advertências e precauções | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL |

**Modelo de Bula**

**PROFISSIONAL**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12 | | . Interações medicamentosas | | AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) |
| 23/07/2015 | 0651428/15-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/07/2015 | 0651428/15-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/07/2015 | . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) |
| 03/02/2017 | 0189677/17-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/02/2017 | 0189677/17-6 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/02/2017 | . Identificação do medicamento<br>. Resultados de eficácia<br>. Reações adversas<br>. Dizeres legais | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) |
| 08/06/2017 | 1131889/17-9 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/06/2017 | 1131889/17-9 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/06/2017 | . O que devo saber antes de usar este medicamento?<br>. Como devo usar este medicamento?<br>. Quais os males que este medicamento pode me causar?<br>. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?<br>. Características farmacológicas.<br>. Advertências e precauções<br>. Posologia e modo de usar<br>. Reações adversas | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) |
| 02/10/2018 | 0955890/18-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/10/2018 | 0955890/18-0 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 02/10/2018 | . Dizeres legais | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) |
| 09/08/2019 | 1959591193 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/08/2019 | 1959591193 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 09/08/2019 | . Dizeres legais | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 (EMB HOSP) |

**Modelo de Bula**

**PROFISSIONAL**

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23/07/2020 | 2402121/20-1 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/07/2020 | 2402121/20-1 | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 23/07/2020 | . Dizeres legais | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 |
| 07/10/2020 | -- | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2020 | -- | 10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/10/2020 | . Composição | VP/VPS | . 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 30<br>. 5 MG COM CT BL AL PLAS INC X 500 |