

AZULIX[®]

glimepirida

Comprimido - 1 mg

Comprimido - 2 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

AZULIX®
glimepirida

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

AZULIX®
glimepirida

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 1 mg: embalagens com 30 comprimidos.

Comprimidos 2 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de AZULIX® 1 mg contém:

glimepirida..... 1,00 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, óxido férrico (vermelho), povidona, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal hidrofóbica anidra e estearato de magnésio.

Cada comprimido de AZULIX® 2 mg contém:

glimepirida..... 2,00 mg

Excipientes: lactose monoidratada, amido, óxido férrico (amarelo), povidona, amidoglicolato de sódio, sílica coloidal hidrofóbica anidra e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AZULIX® 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.

AZULIX® pode ser associado a outros antidiabéticos orais que não estimulam a secreção de insulina.

AZULIX® pode ser associado à metformina quando os níveis glicêmicos não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e uso de AZULIX® ou metformina em monoterapia.

AZULIX® também pode ser utilizado em associação com insulina (vide item “Posologia”).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A glimepirida é um agente de terceira 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-dependentes 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. 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.

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 saudáveis 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 ± 13 mg/dL para 113 ± 4 mg/dL, $p < 0,01$; controle: 95 ± 2 mg/dL). O tratamento foi bem tolerado.

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. 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 ($p < 0,01$) e a hemoglobina glicosilada média ($p < 0,001$) 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 a administração duas vezes ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Neste estudo cruzado de 14 semanas (n=161), os pacientes foram selecionados randomicamente para receber glimepirida 3 mg duas vezes por semana ou glimepirida 6 mg 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 3 mg duas vezes ao dia; contudo, a diferença foi pequena. Os efeitos adversos foram comparáveis aos do placebo em ambos os grupos de tratamento.

A glimepirida 4 e 8 mg foi mais eficaz do que a glimepirida 1 mg ($p < 0,001$) ou o placebo ($p < 0,001$) na redução dos níveis de glicose pós-prandial e do jejum e da hemoglobina glicosilada. 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.

Anon, 1995a; Higgins, 1995a

Kabadi & Kabadi, 2004

Schade et al, 1998

Sonnerberg et al, 1997

Goldberg et al, 1996

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Tanto em pessoas saudáveis quanto em pacientes com diabetes mellitus Tipo 2, a glimepirida diminui as concentrações sanguíneas da glicose, principalmente pela estimulação da secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Este efeito está baseado predominantemente no aumento da resposta das células beta do pâncreas ao estímulo fisiológico da glicose. Ao mesmo tempo em que promove uma redução equivalente da glicemia, a administração de baixas doses de glimepirida em animais e voluntários sadios leva à liberação de menores quantidades de insulina comparativamente a glibenclamida. Este fato sugere a existência de efeitos extrapancreáticos (sensibilização à insulina e mimetismo da insulina) da glimepirida.

Adicionalmente, quando comparada às outras sulfonilureias, a glimepirida apresenta menor efeito sobre o sistema cardiovascular. A glimepirida reduz a agregação plaquetária (dados de estudos *in vitro* e em animais) e promove uma redução marcante na formação de placas ateroscleróticas (dados de estudos em animais).

Secreção de insulina: Como todas as sulfonilureias, a glimepirida regula a secreção de insulina através da interação com os canais de potássio sensíveis à ATP, presentes na membrana da célula beta. Contrariamente às outras sulfonilureias, a glimepirida liga-se especificamente à proteína 65 kDa, localizada na membrana da célula beta. Esta interação da glimepirida com sua proteína ligadora determina a probabilidade do canal de potássio sensível a ATP permanecer aberto ou fechado.

A glimepirida fecha o canal de potássio, o que induz a despolarização da célula beta e resulta na abertura do canal de cálcio sensível à voltagem e, conseqüentemente, no influxo de cálcio para o interior da célula.

Finalmente, o aumento da concentração intracelular de cálcio ativa a secreção da insulina por meio da exocitose.

A glimepirida se associa e se dissocia da proteína ligadora muito mais rápida e frequentemente do que a 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 pelo efeito de proteção da célula beta contra a dessensibilização e exaustão prematura.

- Efeito de sensibilização à insulina: a glimepirida aumenta a ação normal da insulina sobre a absorção periférica de glicose (dados de estudos em humanos e animais).

- Efeitos de mimetismo da insulina: a glimepirida mimetiza a ação da insulina na absorção periférica de glicose e na 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-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.

Farmacodinâmica

Em pessoas saudáveis, a dose oral mínima efetiva é de aproximadamente 0,6 mg. O efeito da glimepirida é dose-dependente e reprodutível. A resposta fisiológica ao exercício físico agudo, como por exemplo, a redução da secreção de insulina, continua presente sob o efeito de glimepirida.

Não existem diferenças significativas relacionadas à administração do fármaco 30 minutos ou imediatamente antes da refeição. Em pacientes diabéticos, alcança-se um bom controle metabólico durante 24 horas com a administração de uma única dose. Adicionalmente, em um estudo clínico, 12 de 16 pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina entre 4 e 79 mL/min) alcançaram um bom controle metabólico.

Apesar do metabólito hidroxilado 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.

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.

Farmacocinética

Absorção, distribuição, metabolismo e eliminação

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

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

Populações especiais

- Sexo

A farmacocinética é semelhante entre homens e mulheres.

- Idosos

A farmacocinética é semelhante entre pacientes jovens e idosos (acima de 65 anos).

- Pacientes pediátricos

Um estudo que avaliou a farmacocinética, segurança e a tolerabilidade de 1 mg de glimepirida em dose única em 30 pacientes pediátricos (de 10 a 17 anos) com diabetes tipo 2 mostrou AUC média (0-final), $C_{\text{máx}}$ e $T_{1/2}$ similar aos observados previamente em adultos.

- Insuficiência Renal

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 glicemia 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 a glimepirida é dialisável.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade crônica

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

Carcinogenicidade

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

Toxicologia reprodutiva

A administração em ratos não demonstrou nenhum efeito sobre a fertilidade, o curso da gravidez ou o parto. Os fetos que nasceram através de cesariana apresentaram um leve 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.

Em animais, a glimepirida é excretada no leite.

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

É contraindicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade à glimepirida ou a outras sulfonilureias, outras sulfonamidas ou aos demais componentes da formulação.

Não há experiência suficiente na utilização de AZULIX[®] em pacientes com insuficiência hepática grave e em pacientes sob diálise. Em pacientes com insuficiência da função hepática é indicada a substituição pela insulina, ao menos para se obter um controle metabólico adequado.

AZULIX[®] 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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.

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 (mais comum em pacientes idosos) ou 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;

- Superdose com AZULIX®;
- 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 (vide item “Interações Medicamentosas”);
- Tratamento com AZULIX® na ausência de qualquer indicação.

Caso tais fatores de risco para hipoglicemia estejam presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de AZULIX® 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 (vide 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 de medicamentos não pertencentes à classe das sulfonilureias.

Gravidez e lactação

AZULIX® não deve ser administrado 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, AZULIX® não deve ser utilizado por mulheres lactantes. Se necessário, a paciente deve substituir o tratamento com AZULIX® por insulina, ou interromper a amamentação.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

- medicamento-medicamento:

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 for administrado:

Insulina ou outro antidiabético oral; inibidores da ECA; esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos; cloranfenicol; derivados cumarínicos; ciclofosfamidas; disopiramida; fenfluramina; feniramidol; fibratos; fluoxetina; guanetidina; ifosfamida; inibidores da MAO; miconazol; fluconazol; ácido para-aminosalicílico; pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas); fenilbutazona; azapropazona; oxifembutazona; probenecida; quinolonas; salicilatos; sulfampirazona; claritomicina; antibióticos sulfonamídicos; tetraciclina; tritoqualina; trofosfamida.

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

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 H₂, 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.

O uso de AZULIX[®] pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

Sequestrador de ácidos biliares: o colestevam se liga à glimepirida e reduz sua absorção no trato gastrointestinal.

Nenhuma interação foi observada quando a glimepirida foi tomada, pelo menos, 4 horas antes do colestevam.

Portanto, a glimepirida deve ser administrada, pelo menos, 4 horas antes do colestevam.

- medicamento- substância química, com destaque para o álcool:

Tanto a ingestão crônica como a aguda de álcool podem potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante de AZULIX[®] de maneira imprevisível.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15 a 30 °C).

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

AZULIX[®] 1mg: comprimido de coloração rosa, oval, biconvexo e liso em ambos os lados.

AZULIX[®] 2 mg: comprimido de coloração amarela, oval, biconvexo, sulcado de um lado e liso do outro.

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.

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 tomados com líquido, por via oral. Eles devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de água (aproximadamente ½ copo).

Em princípio, a dose de AZULIX[®] é regida pelo nível desejável de glicose no sangue. A dose de glimepirida deve ser a menor possível que seja suficiente para atingir o controle metabólico desejado.

Durante o tratamento com AZULIX[®], os níveis de glicose no sangue e na urina devem ser medidos regularmente. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares da hemoglobina glicada.

Equívocos, como o esquecimento de uma dose, nunca devem ser corrigidos pela administração de uma dose maior.

Medidas para lidar com tais enganos (principalmente esquecer uma dose ou pular uma refeição) ou situações em que a dose não pode ser administrada no horário prescrito, devem ser discutidas e acordadas previamente entre o médico e paciente.

Dose inicial usual: 1 mg de AZULIX[®] 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.

Dose inicial usual para pacientes com diabetes bem controlado: 1 a 4 mg de AZULIX[®] ao dia. Doses diárias superiores a 6 mg (até 8 mg) somente são eficazes para uma minoria de pacientes; portanto doses superiores não devem ser utilizadas.

A distribuição e horário das doses são determinados pelo médico, levando-se em consideração o estilo de vida atual do paciente.

Normalmente, uma única dose diária de AZULIX[®] é suficiente. Recomenda-se administrar imediatamente antes da primeira refeição substancial ou da primeira refeição principal. É muito importante alimentar-se bem após a administração da medicação.

Ajuste secundário da dose: a sensibilidade à insulina aumenta à medida que melhora o controle do diabetes; portanto, as necessidades de glimepirida podem diminuir durante o tratamento. Para evitar hipoglicemia, deve-se considerar oportuna uma redução temporária na dose ou interrupção da terapia com AZULIX[®].

Um ajuste de dose deverá ser considerado caso ocorram mudanças no peso ou no estilo de vida do paciente, ou ainda na ocorrência de outros fatores que aumentem a susceptibilidade para hipoglicemia (vide item “Advertências e Precauções”).

Duração do tratamento

O tratamento com AZULIX[®] 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 AZULIX[®]

Não há uma exata relação entre a dose de AZULIX[®] e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Quando for substituir a administração destes agentes por AZULIX[®], 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 AZULIX[®] 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 controlados com insulina, uma substituição por AZULIX[®] pode ser indicada. A substituição geralmente deve ser feita no hospital.

Uso em associação com metformina

Nos pacientes que não obtiveram um controle adequado com a dose máxima diária de glimepirida ou metformina, pode-se iniciar o tratamento concomitante com ambos agentes antidiabéticos orais. Se a terapia estabelecida tanto com glimepirida quanto com metformina progredir em um mesmo nível de dose, o tratamento adicional com glimepirida ou metformina deve ser iniciado com uma dose baixa, a qual deve ser quantificada dependendo do nível de controle metabólico desejado, até a dose máxima diária. O tratamento com a associação deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa.

Uso em associação com insulina

Nos pacientes que não obtiveram um controle adequado com a dose diária máxima de AZULIX[®], pode-se iniciar o tratamento concomitante com insulina. Deve-se manter a mesma dose de glimepirida e iniciar o tratamento com insulina em dose baixa, aumentando esta dose gradualmente até se alcançar o nível desejado de controle metabólico. O tratamento com a associação deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa.

Não há estudos dos efeitos da glimepirida administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Insuficiência renal: existe informação limitada disponível quanto ao uso de glimepirida na insuficiência renal.

Pacientes com insuficiência da função renal podem ser mais sensíveis aos efeitos hipoglicemiantes de AZULIX[®] (vide item “Farmacocinética”).

População Pediátrica: os dados são insuficientes para recomendar a utilização de glimepirida.

AZULIX[®] 1 mg não deve ser partido, aberto ou mastigado e AZULIX[®] 2 mg pode ser partido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

- Distúrbios do metabolismo e nutrição

Como resultado da ação de redução da glicose sanguínea do AZULIX®, pode ocorrer hipoglicemia, que, com base no que se conhece das outras sulfonilureias, pode ser prolongada. Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem cefaleia, excesso de apetite, náusea, vômitos, fadiga, insônia, alteração do sono, inquietação, agressividade, prejuízo da concentração, alteração das reações e do estado de alerta, depressão, confusão, alterações na fala, 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 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 gastrointestinais

Ocasionalmente, podem ocorrer sintomas gastrointestinais como náusea, vômito, sensação de pressão ou plenitude gástrica, dor abdominal e diarreia.

Em casos isolados, pode-se observar hepatite, aumento dos níveis de enzimas hepáticas e/ou colestase e icterícia que podem progredir para insuficiência hepática com risco de vida, mas que regredem 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/ μ L e púrpura trombocitopênica.

- Outras reações adversas

Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções. Tais reações leves podem tornar-se graves, acompanhadas por dispnéia e hipotensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque.

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

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

Tratamento: o médico responsável deve ser informado tão logo a superdose de AZULIX[®] 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 superdose.

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, superdoses 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 AZULIX[®] 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 AZULIX[®] 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 recorrentes 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.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0020

Farmacêutica Responsável: Dra. Cintia M. Ito Sakaguti - CRF-SP nº 31.875

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad - Índia

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada em 28/11/2014.

SAC: 0800.7708818



BU-02

Anexo B

Histórico de alteração para a bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ²²	Apresentações relacionadas ²³
04/09/2013	0741440/13-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60-12					Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VP e VPS	Comprimidos 1 mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos 2 mg: embalagens com 30 comprimidos
31/01/2014	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos 1 mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos 2 mg: embalagens com 30 comprimidos
28/11/2014	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres legais e composição	VP e VPS	Comprimidos 1 mg: embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos 2 mg: embalagens com 30 comprimidos