

GLIBETA[®]

cloridrato de metformina + glibenclamida

Comprimido revestido – 500 mg + 2,5 mg

Comprimido revestido – 500 mg + 5 mg

Indrad

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

GLIBETA[®]
cloridrato de metformina + glibenclamida

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**GLIBETA[®]**
cloridrato de metformina + glibenclamida**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**Cada comprimido revestido de GLIBETA[®] 500 mg + 2,5 mg contém:

cloridrato de metformina 500 mg

glibenclamida 2,5 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e amarelo crepúsculo laca.

Cada comprimido revestido de GLIBETA[®] 500 mg + 5 mg contém:

cloridrato de metformina 500 mg

glibenclamida 5 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e óxido férrico(amarelo).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

GLIBETA[®] é indicado como terapia de segunda linha, em adultos portadores de diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM ou diabetes tipo 2), quando não se obtém um controle glicêmico adequado com dieta, exercícios e tratamento inicial com uma sulfonilureia ou metformina.

Em substituição ao tratamento anterior com metformina e glibenclamida em adultos cuja glicemia é estável e bem controlada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia, segurança e tolerabilidade da associação fixa de glibenclamida e metformina foi comparada ao tratamento com glibenclamida ou metformina em monoterapia durante 16 semanas, demonstrando redução dos níveis de HbA1c 1,7% superior no grupo em uso da associação fixa *versus* o grupo em uso de glibenclamida em monoterapia e 1,9% superior no

grupo em uso da associação fixa *versus* o grupo em uso de metformina em monoterapia.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego analisou pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($HbA1c > 7\%$ e $< 12\%$) com apenas dieta e exercício e comparou os benefícios de uma terapia inicial com associação fixa de glibenclamida e metformina *versus* monoterapia de glibenclamida e metformina durante 16 semanas. A associação fixa de glibenclamida e metformina ocasionou uma redução da $HbA1c$ na linha de base ($-2,27\%$) *versus* metformina ($-1,53\%$) e glibenclamida ($-1,90\%$). A associação fixa reduziu significativamente a glicemia de jejum e pós-prandial de 2 horas comparado com a monoterapia.

Um estudo retrospectivo que comparou as alterações na $HbA1c$ de pacientes diabéticos tipo 2 novos à associação fixa de metformina e glibenclamida *versus* glibenclamida coadministrada com metformina (associação livre), demonstrou que o grupo tratado com associação fixa de metformina e glibenclamida obteve uma redução média na $HbA1c$ 0,5% superior ao grupo em uso da metformina e glibenclamida em associação livre. A associação fixa de glibenclamida e metformina melhora significativamente o controle glicêmico em comparação à associação livre da glibenclamida e metformina em pacientes diabéticos tipo 2 novos à terapia combinada.

Um estudo avaliou a eficácia e segurança de duas dosagens da associação fixa de glibenclamida e metformina, comparada às suas respectivas monoterapias em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com o tratamento com metformina em monoterapia. O estudo demonstrou maiores reduções da $HbA1c$ e da glicemia de jejum em pacientes que fizeram uso da associação fixa em comparação à monoterapia.

Blonde L et al - Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 4, 2002, 368-375

Garber et al - Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes - *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3598-3604

Blonde L et al - Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin - *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5: 424-431.

Marre Met al - Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance®) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin - *Diabetic Medicine*, 2002; 19: 673-680.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GLIBETA® contém em sua formulação glibenclamida e cloridrato de metformina, dois agentes com mecanismos de ação diferentes e complementares, usados no controle glicêmico em pacientes com diabetes do tipo 2.

Mecanismo de ação

A metformina é uma biguanida com efeito anti-hiperglicêmico que permite reduzir a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e, por isso, não produz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de 3 mecanismos:

1. redução da produção de glicose hepática, por inibição da gliconeogênese e da glicogenólise;
2. no músculo, aumentando a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
3. e retardando a absorção de glicose no intestino.

A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando ao nível da glicogênio-sintetase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUT).

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito foi demonstrado com doses terapêuticas em ensaios clínicos controlados, a médio e a longo prazo: a metformina reduz o colesterol total, o colesterol LDL e os níveis de triglicerídeos. Até o momento, estes efeitos favoráveis no metabolismo lipídico ainda não foram demonstrados em ensaios clínicos conduzidos com a

associação da metformina e glibenclamida.

A glibenclamida é uma sulfonilureia de segunda geração com uma meia-vida mediana: causa uma queda acentuada da glicemia por estimulação da liberação de insulina pelo pâncreas, sendo este efeito dependente da presença de células beta funcionais nas ilhotas de Langerhans. A estimulação da secreção de insulina pela glibenclamida, em resposta à ingestão de uma refeição, tem grande importância.

A administração de glibenclamida em diabéticos induz um aumento da resposta pós-prandial estimulada pela insulina. Este aumento das respostas pós-prandiais à secreção de insulina e de peptídeo-C persistem após pelo menos 6 meses de tratamento.

A metformina e a glibenclamida têm mecanismos e locais de atuação diferentes, porém suas ações são complementares. A glibenclamida estimula o pâncreas a secretar insulina, enquanto que a metformina reduz a resistência das células à insulina atuando a nível periférico (músculo esquelético) e na sensibilidade hepática à insulina.

De acordo com o “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS), estudo multicêntrico randomizado que acompanhou por cerca de 10 anos mais de 7.000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes Tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

Estudos clínicos duplo-cegos e randomizados com cloridrato de metformina + glibenclamida, envolvendo pacientes portadores de diabetes tipo 2 [(a) não satisfatoriamente controlados somente com dieta e exercícios, (b) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose máxima de uma sulfonilureia, e (c) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose próxima da máxima de metformina], evidenciaram o efeito aditivo sinérgico da glibenclamida e da metformina quando administradas conjuntamente, numa formulação em dose-fixa como cloridrato de metformina + glibenclamida este tratamento proporcionou maiores reduções na HbA1c (hemoglobina glicosilada) FPG (glicemia de jejum) e PPG (glicemia pós-prandial), quando comparado com a administração isolada de glibenclamida e metformina.

Farmacocinética

A glibenclamida é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, com concentrações plasmáticas de pico sendo alcançadas dentro de 2 a 4 horas e observando-se níveis baixos, porém detectáveis, em 24 horas. Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. A absorção pode ser mais lenta em pacientes hiperglicêmicos. É metabolizada, quase que completamente, no fígado e seu principal metabólito é muito pouco ativo. Aproximadamente 50% de uma dose oral são excretados na urina e 50%, por via biliar, nas fezes.

O cloridrato de metformina é lento e incompletamente absorvido no trato gastrointestinal; a biodisponibilidade de uma dose única de 500 mg é reportada como sendo de 50 a 60%, observando-se alguma redução se ingerida com alimentos. Liga-se pouco às proteínas plasmáticas, sendo excretado na urina, de forma inalterada. Sua meia-vida de eliminação plasmática é de 2 a 6 horas, após administração oral.

Em estudos de biodisponibilidade de cloridrato de metformina + glibenclamida, as AUCs (curvas de concentração plasmática *versus* tempo) médias da glibenclamida foram 18% e 7%, respectivamente, maiores que aquela da glibenclamida coadministrada com metformina em formulações isoladas. Considerando-se o mesmo parâmetro farmacocinético (AUC), a metformina do cloridrato de metformina + glibenclamida foi bioequivalente à metformina coadministrada com glibenclamida em formulações isoladas. Após administração de um único comprimido de cloridrato de metformina + glibenclamida 500 mg/5 mg com uma solução de glicose a 20%, ou com uma de solução de glicose a 20% e alimento, não se observou efeito do alimento sobre a $C_{m\acute{a}x}$ (nível plasmático máximo alcançado) mas sim um efeito relativamente pequeno, para maior, do alimento sobre a AUC da glibenclamida. O $T_{m\acute{a}x}$ (tempo para o pico de concentração plasmática) para a glibenclamida foi reduzido de 7,5 horas para 2,75 horas, com alimento, quando comparado aquele, do mesmo componente, quando o comprimido de cloridrato de metformina + glibenclamida

foi administrado em jejum com uma solução de glicose a 20%. Não se observou efeito do alimento sobre a farmacocinética da metformina do cloridrato de metformina + glibenclamida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GLIBETA[®] é contraindicado em pacientes hipersensíveis ao cloridrato de metformina, à glibenclamida ou à outra sulfonilureia e sulfonamidas, ou ainda a qualquer outro componente de sua formulação; em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependentes), ou se ocorrer perda grave do controle do diabetes chegando ao pré-coma ou cetose; em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 60 mL/min) ou hepática; em pacientes com condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, febre, infecção grave, choque; em pacientes com doenças agudas ou crônicas susceptíveis de causar hipóxia tissular, como insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto do miocárdio recente e choque. É contraindicado também na porfiria; em cirurgia eletiva de grande porte (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES); exames radiológicos envolvendo o uso de contrastes iodados intravasculares (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES); em caso de uso de miconazol (inclusive por via tópica); caso haja ingestão excessiva de álcool (diária ou eventual) e durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, porém grave (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato), que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram descritos casos de acidose láctica em pacientes submetidos a tratamento com metformina, principalmente em diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida, determinando-se outros fatores de risco associados, tais como diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada com hipóxia. Diagnóstico: o risco de acidose láctica deve ser considerado no caso de aparecimento de sinais inespecíficos como câibras musculares com perturbações digestivas, tais como dores abdominais e astenia grave. A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguida de coma. Os resultados das análises laboratoriais revelam uma queda no pH sanguíneo, níveis de lactato no plasma acima de 5 mmol/L, e um aumento do *gap* aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso se suspeite de acidose metabólica, a administração do metformina deverá ser suspensa e o paciente imediatamente hospitalizado.

Hipoglicemia

Por conter uma sulfonilureia, GLIBETA[®] pode expor o paciente ao risco de hipoglicemia. Após o início do tratamento, uma titulação progressiva das doses pode prevenir o aparecimento de hipoglicemia. Este tratamento deve somente ser prescrito se o paciente cumprir um horário regular das refeições (incluindo desjejum). É importante que a ingestão de carboidratos seja regular, uma vez que o risco de hipoglicemia é aumentado por atraso nos horários das refeições e ingestão insuficiente ou desequilibrada de carboidratos. Hipoglicemia é mais provável de ocorrer em dietas com restrição calórica, após exercícios físicos intensos ou prolongados, ingestão de álcool ou durante administração de agentes hipoglicêmicos associados.

Diagnóstico: GLIBETA[®] é capaz de produzir hipoglicemia ou sintomas hipoglicêmicos como cefaleia, fome, náuseas, vômitos, cansaço extremo, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, falta de concentração e de reação, depressão, confusão, dificuldade de discurso, distúrbios visuais, tremores, paralisia e parestesia, tonturas, delírios, convulsões, sonolência, perda da consciência, respiração superficial e bradicardia. Devido à contrarregulação causada pela hipoglicemia, podem ocorrer sudorese, medo, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina e arritmia. Esses últimos sintomas podem estar ausentes quando a hipoglicemia se desenvolver lentamente, em caso de neuropatia autonômica ou quando os pacientes fazem uso de betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros simpaticomiméticos. O risco de hipoglicemia apresenta-se aumentado

quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercícios intensos não são compensados com adequada suplementação calórica, ou durante uso concomitante com outros agentes hipoglicemiantes ou álcool. Insuficiência renal ou hepática podem causar elevação dos níveis dos fármacos, tanto da glibenclamida quanto do cloridrato de metformina e a insuficiência hepática pode também diminuir a capacidade gliconeogênica, fatos que aumentam o risco de reações hipoglicêmicas. Pacientes idosos, debilitados ou mal-nutridos e aqueles com insuficiência suprarrenal ou hipofisária, ou intoxicação alcoólica, são particularmente suscetíveis a efeitos hipoglicêmicos. Pode-se ter dificuldade de reconhecer a hipoglicemia no paciente idoso e naqueles que estejam usando bloqueadores beta-adrenérgicos. A seleção adequada de pacientes e dosagem e instruções adequadas ao paciente são importantes para reduzir o risco de episódios hipoglicêmicos. Caso o paciente vivencie repetidos episódios de hipoglicemia, que sejam severos ou associados à situação, tratamentos antidiabéticos opcionais diferentes de GLIBETA[®] devem ser levados em consideração.

Controle da hipoglicemia: sintomas moderados de hipoglicemia sem perda de consciência ou manifestações neurológicas devem ser corrigidos com a ingestão imediata de açúcar. Deve-se assegurar um ajuste da dose e/ou alterações no padrão das refeições. Reações graves de hipoglicemia com coma, convulsões ou outros sinais neurológicos são também possíveis e constituem uma emergência médica que exige tratamento imediato com administração de glicose intravenosa, quando a causa é diagnosticada ou suspeita, antes da hospitalização do paciente. A cuidadosa seleção dos pacientes e das doses, bem como instruções adequadas para o paciente são importantes para reduzir o risco de episódios de hipoglicemia. Se o paciente apresentar episódios repetidos de hipoglicemia, que podem ser graves ou associados ao desconhecimento da situação, outras opções de tratamento antidiabético que não o GLIBETA[®] devem ser levados em consideração.

Fatores que favorecem a hipoglicemia:

- Administração concomitante de álcool, especialmente em jejum;
- Recusa ou incapacidade (mais particularmente em idosos) do paciente em cooperar;
- Desnutrição, refeições irregulares, falta de refeições, jejum ou alterações da dieta;
- Equilíbrio inadequado entre exercício físico e ingestão de carboidratos;
- Insuficiência renal, insuficiência hepática grave;
- Superdose com GLIBETA[®];
- Alguns distúrbios endócrinos: insuficiência da tireoide, da hipófise e das glândulas suprarrenais;
- Administração concomitante de certos medicamentos (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Insuficiência renal e hepática:

A farmacocinética e/ou farmacodinâmica de GLIBETA[®] pode ser modificada em pacientes com insuficiência hepática ou renal grave. Caso ocorra hipoglicemia nesses pacientes, ela pode ser prolongada, devendo ser iniciado tratamento adequado.

Função renal

Uma vez que a metformina é excretada pelo rim, recomenda-se que sejam determinados os níveis de creatinina sérica e a depuração de creatinina antes de se dar início ao tratamento e, posteriormente, de forma regular (pelo menos anualmente, em pacientes com função renal normal; pelo menos duas a quatro vezes por ano, em pacientes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em idosos). Diminuição da função renal em idosos é frequente e assintomática. Deve-se ter especial cuidado em situações nas quais a função renal possa ser afetada, tais como início de tratamento com anti-hipertensivos, diuréticos ou anti-inflamatórios não-esteroidais.

Desequilíbrio da glicemia

Em caso de cirurgia ou qualquer outra causa de descompensação do diabetes, deve ser instaurada terapia temporária com insulina em substituição ao tratamento com GLIBETA®. Os sintomas de hiperglicemia são aumento da frequência urinária, sede excessiva e pele seca.

Administração de contrastes iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados pode conduzir à insuficiência renal, induzindo acúmulo de metformina e risco de acidose láctica. Desta forma, dependendo da função renal, o uso de GLIBETA® tem que ser interrompido 48 horas antes do exame, ou na sua ocasião, não devendo ser reiniciado senão 48 horas após a realização do mesmo, e apenas quando a função renal tiver sido reavaliada e considerada normal.

Cirurgia

O uso de GLIBETA® terá que ser interrompido 48 horas antes de cirurgias eletivas maiores, podendo ser reiniciado não antes de 48 horas após a cirurgia, e somente após a função renal ter sido reavaliada como normal.

Ingestão de álcool

Álcool é conhecido por potencializar o efeito da metformina sobre o metabolismo dos lactatos. Os pacientes, portanto, devem ser prevenidos contra o consumo de álcool, agudo ou crônico, enquanto tratados com GLIBETA®. O álcool pode também aumentar o risco de hipoglicemia, devido a seu efeito sobre a atividade gliconeogênica do fígado.

Testes laboratoriais

Determinações periódicas da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) devem ser realizadas para monitorar a resposta terapêutica. Deve-se realizar o monitoramento inicial e periódico (pelo menos uma vez ao ano) dos parâmetros hematológicos (hemoglobina/hematócrito e contagem de células) e da função renal (creatinina sérica). Ainda que anemia megaloblástica seja observada raramente nos pacientes tratados com metformina, em caso de ser suspeitada deve-se excluir deficiência de vit. B12.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas:

Os pacientes devem ser alertados para os sintomas de hipoglicemia e aconselhados a ter cuidado ao dirigir ou utilizar máquinas.

Outras precauções

Em pacientes com deficiência da G6PD (Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase) o tratamento com sulfonilureias pode levar a ocorrência de anemia hemolítica. Por conter glibenclamida, que pertence à classe das sulfonilureias, GLIBETA® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes e uma alternativa sem sulfonilureia deve ser considerada.

Gravidez e lactação**Gravidez**

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução em animais não são sempre preditivos da resposta humana, GLIBETA® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessário.

Categoria de risco na gravidez: B

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

Efeitos teratogênicos

Informações recentes sugerem fortemente que níveis de glicemia anormais durante a gravidez estão associados com uma alta incidência de anormalidades congênitas. Os especialistas recomendam que, durante a gravidez, deve ser usada a insulina para manter a glicemia tão próxima do normal quanto possível. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas com GLIBETA® ou com seus constituintes (metformina e glibenclamida), considerados isoladamente. Igualmente, não foram realizados estudos em animais com GLIBETA®. Os dados referidos em seguida são baseados em estudos realizados com a metformina e a glibenclamida isoladamente.

Glibenclamida: Foram realizados estudos sobre a reprodução em ratos e coelhos com doses até quinhentas vezes a dose humana diária máxima recomendada de 20 mg de glibenclamida, com base em comparações das áreas das superfícies corporais, que não revelaram evidências de prejuízos à fertilidade ou danos ao feto devidos à glibenclamida.

Cloridrato de metformina: a metformina não foi teratogênica em ratos ou coelhos em doses até 600 mg/kg/dia. Esta dose corresponde a uma exposição de cerca de seis e duas vezes a dose humana diária máxima recomendada de 2.550 mg de metformina, respectivamente, com base em comparações das áreas das superfícies corporais. A determinação das concentrações fetais demonstrou que a placenta se constituiu numa barreira parcial à metformina.

Efeitos não-teratogênicos

Têm sido observados casos de hipoglicemia severa prolongada (4 a 10 dias) em recém-nascidos de mães em tratamento com sulfonilureias. Este fato tem ocorrido mais frequentemente com o uso de agentes com meias-vidas prolongadas. Conforme dito anteriormente, não se recomenda o uso de GLIBETA® durante a gravidez. Entretanto, se usado, deve ser descontinuado pelo menos duas semanas antes da data provável do parto.

Lactação

Embora não se conheça se a glibenclamida é excretada no leite humano, algumas sulfonilureias são conhecidas por serem excretadas por esta via. Estudos em ratas lactantes mostraram que a metformina é excretada no leite e alcança níveis comparados àqueles do plasma. Estudos similares não foram conduzidos em mulheres lactantes. Uma vez que existe o risco potencial de hipoglicemia no lactente, uma decisão deve ser tomada, de descontinuação da amamentação ou da administração de GLIBETA® levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Caso GLIBETA® seja descontinuado e somente dieta seja insuficiente para controlar a glicose sanguínea, deve ser considerada a terapia insulínica.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de GLIBETA® em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Nos estudos clínicos realizados não se observaram diferenças, considerando-se eficácia e segurança, entre pacientes idosos e jovens, mas não se deve descartar uma possível maior sensibilidade de alguns pacientes idosos. O cloridrato de metformina é conhecido por ser substancialmente excretado pelo rim e como o risco de reações adversas sérias ao fármaco é maior em pacientes com insuficiência da função renal, GLIBETA® somente deve ser usado em pacientes com função renal normal (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Uma vez que o envelhecimento associa-se à redução da função renal, GLIBETA® deve ser usado com cautela em

pacientes idosos. Deve-se ter cuidado na determinação da dose, o que deve ser feito com base em monitoramento cuidadoso e regular da função renal. De uma maneira geral, os pacientes idosos não devem ser tratados com a dose máxima recomendada de GLIBETA®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

Relacionadas com a glibenclamida

– Miconazol (via sistêmica ou tópica): aumento do efeito hipoglicemiante com possível aparecimento de manifestações hipoglicêmicas, ou mesmo coma (vide item CONTRAINDICAÇÕES).

Relacionadas com a metformina

– Meios de contraste iodados: dependendo da função renal, GLIBETA® tem que ser interrompido 48 horas antes do exame, ou na ocasião do exame, senão 48 horas após a realização do mesmo, e apenas quando a função renal tiver sido reavaliada e considerada normal.

Associações não recomendadas

Relacionadas com sulfonilureias

– Álcool: Síndrome antabuse (intolerância ao álcool) tem ocorrido muito raramente após o uso concomitante de álcool e glibenclamida. A ingestão de álcool pode aumentar a ação hipoglicemiante (via inibição de reações de compensação ou retardando sua inativação metabólica), o que pode facilitar o aparecimento de coma hipoglicêmico. Evitar o consumo de álcool e medicamentos contendo álcool.

– Fenilbutazona (via sistêmica): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfonilureias (deslocamento da sulfonilureias dos locais de ligação às proteínas e/ou diminuição da sua eliminação). Recomenda-se o uso de outro agente anti-inflamatório com menos interações, ou então advertir o paciente e aumentar o automonitoramento; se necessário, a dose poderá ser ajustada durante o tratamento com o anti-inflamatório e após sua interrupção.

Relacionadas com a glibenclamida

– Bosentana: risco aumentado de hepatotoxicidade caso a bosentana seja administrada com a glibenclamida, recomendando-se que seu uso seja evitado; o efeito hipoglicêmico da glibenclamida também pode ser reduzido.

Relacionadas com a metformina

– Álcool: aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de jejum (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) ou má nutrição e falência hepatocelular. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

Associações a serem empregadas com cautela

Relacionadas com todos os agentes antidiabéticos

– Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticoides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos: pode ser necessário um controle mais frequente da glicose sanguínea, notadamente no início do tratamento. Caso necessário, ajustar a dose de GLIBETA® durante tratamento com o outro medicamento e após sua interrupção.

– Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (como captopril e enalapril): inibidores da ECA podem reduzir os níveis de glicose sanguínea. Caso necessário, ajustar a dose de GLIBETA® durante tratamento com inibidor da ECA e após sua interrupção.

Relacionadas com a metformina

– Diuréticos, especialmente os de alça, podem aumentar o risco de: acidose láctica devido ao seu potencial para diminuir a função renal (além do seu efeito hiperglicêmico intrínseco, conforme descrito acima).

Relacionadas com a glibenclamida

– Betabloqueadores: todos os betabloqueadores mascaram alguns dos sintomas da hipoglicemia: palpitações e taquicardia. A maioria dos betabloqueadores não cardiosseletivos aumenta a incidência e gravidade da hipoglicemia. Advertir o paciente e aumentar o automonitoramento da glicemia, principalmente no início do tratamento.

– Clonidina, reserpina, guanetidina ou agentes simpaticomiméticos: podem mascarar os sintomas de advertência de uma crise hipoglicêmica. Advertir o paciente e aumentar o automonitoramento da glicemia, principalmente no início do tratamento.

– Fluconazol: aumento do tempo de meia-vida da sulfonilureia com possível início de manifestações hipoglicêmicas. Advertir o paciente e aumentar o automonitoramento da glicemia, e se necessário ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com fluconazol e após sua interrupção.

– Desmopressina: redução da atividade antidiurética.

– Colesevelam: quando coadministrado simultaneamente, a concentração plasmática de glibenclamida é reduzida, o que pode levar a uma diminuição do efeito hipoglicemiante. Este efeito não foi observado quando a administração da glibenclamida respeitar certo intervalo de tempo. É recomendado que GLIBETA® seja administrado pelo menos 4 horas antes de colesevelam, a fim de minimizar o risco de absorção reduzida.

Outras interações que devem ser levadas em consideração

– Ciprofloxacino: uma possível interação entre glibenclamida e ciprofloxacino, um antibiótico do grupo das fluoroquinolonas, tem sido reportada, resultando em uma potencialização da ação hipoglicêmica da glibenclamida. O mecanismo desta interação não é conhecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Características do medicamento:

GLIBETA® 500 mg + 2,5 mg: comprimidos revestidos de coloração laranja claro, em formato de cápsulas, biconvexos, gravado com “2,5” em um dos lados e liso do outro lado.

GLIBETA® 500 mg + 5 mg: comprimidos revestidos de coloração amarela, em formato de cápsulas, biconvexos, gravado com “5” em um dos lados e liso do outro lado.

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

GLIBETA® deve ser administrado junto às refeições e iniciado com uma dose baixa, que deve ser

aumentada gradualmente, objetivando-se evitar a ocorrência de hipoglicemia (principalmente devido à glibenclamida), reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais (principalmente devidos à metformina) e permitir a determinação da dose mínima efetiva para o controle adequado da glicemia, considerando-se a individualidade de cada paciente. Ao início do tratamento e durante o ajuste da dose, recomenda-se monitoramento apropriado da glicemia com vistas à determinação da resposta terapêutica a GLIBETA[®] e identificação da dose mínima eficaz para o paciente. Em seguida, para acessar a efetividade do tratamento, a HbA1c (hemoglobina glicada) deve ser medida a intervalos de 3 meses, aproximadamente (este parâmetro é um melhor indicador do controle glicêmico a longo prazo que a glicemia). O objetivo terapêutico em todos os pacientes com diabetes tipo 2 é reduzir a FPG (glicemia plasmática de jejum), PPG (glicemia plasmática pós-prandial) e a HbA1c a níveis normais ou tão próximos do normal quanto possível.

Uso em pacientes previamente tratados (terapia de segunda linha)

Em pacientes não adequadamente controlados com glibenclamida (ou outra sulfonilureia) ou metformina, administradas isoladamente, a dose inicial recomendada é de um comprimido de GLIBETA[®] 500 mg + 2,5 mg ou de GLIBETA[®] 500 mg + 5 mg uma vez ao dia, junto ao café da manhã. Para evitar hipoglicemia, deve-se observar que a dose inicial de GLIBETA[®] não contenha quantidade superior de glibenclamida (ou dose equivalente de outra sulfonilureia) ou metformina àquela previamente em uso pelo paciente. Os aumentos da dose diária não devem exceder ao equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina e 5 mg de glibenclamida por dia a cada 2 semanas, até o alcance da dose mínima efetiva para um controle adequado da glicemia, ou até a dose máxima diária de 2.000 mg de cloridrato de metformina/20 mg de glibenclamida.

Nos pacientes previamente tratados com terapia combinada de glibenclamida (ou outra sulfonilureia) e metformina, se trocada para GLIBETA[®] a dose inicial não deve exceder a dose diária de glibenclamida (ou a dose equivalente de outra sulfonilureia) e de metformina previamente em uso pelo paciente. Em seguida a esta troca, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hipoglicemia e, para os aumentos de dose com vistas ao alcance do controle adequado da glicemia, deve-se proceder como descrito imediatamente acima. O aumento da dosagem não deve exceder ao equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina e 5 mg de glibenclamida por dia a cada 2 semanas até o alcance da dose mínima efetiva para um controle adequado da glicemia. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hipoglicemia.

Dose Máxima

A dose máxima é de 2.000 mg de cloridrato de metformina/20 mg de glibenclamida por dia.

Administração

Os comprimidos devem ser administrados com uma refeição. O regime de dosagem deve ser ajustado de acordo com os hábitos alimentares de cada indivíduo. No entanto, qualquer administração deverá ser seguida por uma refeição com níveis de carboidratos suficientes para prevenir a hipoglicemia. Pacientes devem evitar álcool quando fizerem uso de GLIBETA[®].

Ingestão de comprimidos:

- uma vez ao dia, pela manhã (café da manhã) se for administrado 1 comprimido por dia;
- duas vezes ao dia, pela manhã (café da manhã) e à noite (jantar) se forem administrados 2 ou 4 comprimidos por dia;
- três vezes ao dia, pela manhã (café da manhã), tarde (almoço) e noite (jantar), se forem administrados 3 comprimidos ao dia.

Quando GLIBETA[®] tiver que ser coadministrado com colesevelam, recomenda-se que a tomada de GLIBETA[®] seja feita pelo menos 4 horas antes do colesevelam, a fim de minimizar o risco de redução da absorção (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Doses perdidas:

Não se deve dobrar a dose seguinte caso haja esquecimento de uma das doses. Deve-se tomar a próxima dose normalmente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns ($> 1/10$); comuns ($1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Sistema sanguíneo e linfático (reversíveis com a descontinuação do tratamento)

Raras: leucopenia, trombocitopenia.

Muito raras: agranulocitose, anemia hemolítica, aplasia da medula óssea e pancitopenia.

Metabolismo e nutrição

Hipoglicemia (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Incomuns: crises de porfiria hepática e porfiria cutânea.

Muito raras: acidose láctica (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a longo prazo com metformina. Recomenda-se consideração da etiologia se o paciente apresentar anemia megaloblástica. Reações do tipo dissulfiram com a ingestão de bebidas alcoólicas.

Sistema nervoso central

Comuns: distúrbios do paladar.

Visão

Distúrbios visuais transitórios podem ocorrer no início do tratamento em função da redução da glicemia.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e perda do apetite. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regredem espontaneamente na maioria das vezes. Para preveni-las, recomenda-se que o produto seja administrado em 2 ou 3 tomadas diárias. Um lento aumento da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raras: anormalidades em testes da função hepática ou hepatite requerendo descontinuação do tratamento.

Pele e tecido subcutâneo

Raras: reações cutâneas como prurido, urticária, erupção máculopapular.

Muito raras: angíte alérgica cutânea ou visceral, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, fotossensibilização, urticária evoluindo para choque. Pode ocorrer reação cruzada com sulfonamidas e seus derivados.

Exames laboratoriais

Incomuns: elevações medianas a moderadas nas concentrações séricas de uréia e creatinina.

Muito raras: hiponatremia.

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

Glibenclamida

A superdose com sulfonilureias, incluindo-se a glibenclamida, pode produzir hipoglicemia. Sintomas hipoglicêmicos leves, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser tratados agressivamente com glicose oral e ajuste na dose do fármaco e/ou padronização da alimentação. Deve-se instituir um monitoramento rigoroso, até que o médico se assegure de que o paciente está fora de perigo. Reações hipoglicêmicas graves, com coma, convulsão ou outro sinal/sintoma neurológico, ocorrem infreqüentemente, mas são emergências médicas que requerem hospitalização imediata. A glibenclamida não é dialisável. Em caso de suspeita ou diagnóstico de coma hipoglicêmico, deve ser administrada ao paciente uma injeção intravenosa rápida de solução de glicose concentrada (a 50%); este procedimento deve ser seguido por uma infusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (a 10%), a uma velocidade que mantenha a glicose sanguínea acima de 100 mg/dl. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante, minimamente, 24 a 48 horas, uma vez que a hipoglicemia pode reaparecer após aparente recuperação clínica.

Cloridrato de metformina

Superdose elevada ou a existência de fatores de risco concomitantes podem originar acidose láctica devido à presença de metformina. A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada no hospital. Não se tem observado hipoglicemia mesmo com a ingestão de altas doses de metformina, embora seja possível, em tais circunstâncias, a ocorrência de acidose láctica (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A metformina é dialisável com um *clearance* de até 170 mL/min, sob boas condições hemodinâmicas. Portanto, a hemodiálise pode ser útil para remover a droga acumulada em pacientes nos quais se suspeita de superdose de metformina.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0033

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

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Indrad- Índia

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/08/2014

SAC: 0800.7708818



BU-03

GLIBETA[®]

cloridrato de metformina + glibenclamida

Comprimido revestido – 500 mg + 2,5 mg

Comprimido revestido – 500 mg + 5 mg

Baddi

BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009**

GLIBETA®
cloridrato de metformina + glibenclamida

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**GLIBETA®**
cloridrato de metformina + glibenclamida**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de GLIBETA® 500 mg + 2,5 mg contém:

cloridrato de metformina 500 mg

glibenclamida 2,5 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e amarelo crepúsculo laca.

Cada comprimido revestido de GLIBETA® 500 mg + 5 mg contém:

cloridrato de metformina 500 mg

glibenclamida 5 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, povidona, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, talco e óxido férrico(amarelo).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

GLIBETA® é indicado como terapia de segunda linha, em adultos portadores de diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM ou diabetes tipo 2), quando não se obtém um controle glicêmico adequado com dieta, exercícios e tratamento inicial com uma sulfonilureia ou metformina.

Em substituição ao tratamento anterior com metformina e glibenclamida em adultos cuja glicemia é estável e bem controlada.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia, segurança e tolerabilidade da associação fixa de glibenclamida e metformina foi comparada ao tratamento com glibenclamida ou metformina em monoterapia durante 16 semanas, demonstrando redução dos níveis de HbA1c 1,7% superior no grupo em uso da associação fixa *versus* o grupo em uso de glibenclamida em monoterapia e 1,9% superior no

grupo em uso da associação fixa *versus* o grupo em uso de metformina em monoterapia.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego analisou pacientes com diabetes tipo 2 com controle glicêmico inadequado ($HbA1c > 7\%$ e $< 12\%$) com apenas dieta e exercício e comparou os benefícios de uma terapia inicial com associação fixa de glibenclamida e metformina *versus* monoterapia de glibenclamida e metformina durante 16 semanas. A associação fixa de glibenclamida e metformina ocasionou uma redução da $HbA1c$ na linha de base ($-2,27\%$) *versus* metformina ($-1,53\%$) e glibenclamida ($-1,90\%$). A associação fixa reduziu significativamente a glicemia de jejum e pós-prandial de 2 horas comparado com a monoterapia.

Um estudo retrospectivo que comparou as alterações na $HbA1c$ de pacientes diabéticos tipo 2 novos à associação fixa de metformina e glibenclamida *versus* glibenclamida coadministrada com metformina (associação livre), demonstrou que o grupo tratado com associação fixa de metformina e glibenclamida obteve uma redução média na $HbA1c$ 0,5% superior ao grupo em uso da metformina e glibenclamida em associação livre. A associação fixa de glibenclamida e metformina melhora significativamente o controle glicêmico em comparação à associação livre da glibenclamida e metformina em pacientes diabéticos tipo 2 novos à terapia combinada.

Um estudo avaliou a eficácia e segurança de duas dosagens da associação fixa de glibenclamida e metformina, comparada às suas respectivas monoterapias em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com o tratamento com metformina em monoterapia. O estudo demonstrou maiores reduções da $HbA1c$ e da glicemia de jejum em pacientes que fizeram uso da associação fixa em comparação à monoterapia.

Blonde L et al - Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 4, 2002, 368-375

Garber et al - Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes - *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3598-3604

Blonde L et al - Greater reductions in A1C in type 2 diabetic patients new to therapy with glyburide/metformin tablets as compared to glyburide/metformin tablets as compared to glyburide co-administered with metformin - *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2003; 5: 424-431.

Marre Met al - Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance®) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin - *Diabetic Medicine*, 2002; 19: 673-680.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

GLIBETA® contém em sua formulação glibenclamida e cloridrato de metformina, dois agentes com mecanismos de ação diferentes e complementares, usados no controle glicêmico em pacientes com diabetes do tipo 2.

Mecanismo de ação

A metformina é uma biguanida com efeito anti-hiperglicêmico que permite reduzir a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e, por isso, não produz hipoglicemia.

A metformina pode atuar através de 3 mecanismos:

1. redução da produção de glicose hepática, por inibição da gliconeogênese e da glicogenólise;
2. no músculo, aumentando a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
3. e retardando a absorção de glicose no intestino.

A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando ao nível da glicogênio-sintetase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUT).

No ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia, a metformina exerce efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito foi demonstrado com doses terapêuticas em ensaios clínicos controlados, a médio e a longo prazo: a metformina reduz o colesterol total, o colesterol LDL e os níveis de triglicerídeos. Até o momento, estes efeitos favoráveis no metabolismo lipídico ainda não foram demonstrados em ensaios clínicos conduzidos com a

associação da metformina e glibenclamida.

A glibenclamida é uma sulfonilureia de segunda geração com uma meia-vida mediana: causa uma queda acentuada da glicemia por estimulação da liberação de insulina pelo pâncreas, sendo este efeito dependente da presença de células beta funcionais nas ilhotas de Langerhans. A estimulação da secreção de insulina pela glibenclamida, em resposta à ingestão de uma refeição, tem grande importância.

A administração de glibenclamida em diabéticos induz um aumento da resposta pós-prandial estimulada pela insulina. Este aumento das respostas pós-prandiais à secreção de insulina e de peptídeo-C persistem após pelo menos 6 meses de tratamento.

A metformina e a glibenclamida têm mecanismos e locais de atuação diferentes, porém suas ações são complementares. A glibenclamida estimula o pâncreas a secretar insulina, enquanto que a metformina reduz a resistência das células à insulina atuando a nível periférico (músculo esquelético) e na sensibilidade hepática à insulina.

De acordo com o “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS), estudo multicêntrico randomizado que acompanhou por cerca de 10 anos mais de 7.000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes Tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

Estudos clínicos duplo-cegos e randomizados com cloridrato de metformina + glibenclamida, envolvendo pacientes portadores de diabetes tipo 2 [(a) não satisfatoriamente controlados somente com dieta e exercícios, (b) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose máxima de uma sulfonilureia, e (c) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose próxima da máxima de metformina], evidenciaram o efeito aditivo sinérgico da glibenclamida e da metformina quando administradas conjuntamente, numa formulação em dose-fixa como cloridrato de metformina + glibenclamida este tratamento proporcionou maiores reduções na HbA1c (hemoglobina glicosilada) FPG (glicemia de jejum) e PPG (glicemia pós-prandial), quando comparado com a administração isolada de glibenclamida e metformina.

Farmacocinética

A glibenclamida é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, com concentrações plasmáticas de pico sendo alcançadas dentro de 2 a 4 horas e observando-se níveis baixos, porém detectáveis, em 24 horas. Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas. A absorção pode ser mais lenta em pacientes hiperglicêmicos. É metabolizada, quase que completamente, no fígado e seu principal metabólito é muito pouco ativo. Aproximadamente 50% de uma dose oral são excretados na urina e 50%, por via biliar, nas fezes.

O cloridrato de metformina é lento e incompletamente absorvido no trato gastrointestinal; a biodisponibilidade de uma dose única de 500 mg é reportada como sendo de 50 a 60%, observando-se alguma redução se ingerida com alimentos. Liga-se pouco às proteínas plasmáticas, sendo excretado na urina, de forma inalterada. Sua meia-vida de eliminação plasmática é de 2 a 6 horas, após administração oral.

Em estudos de biodisponibilidade de cloridrato de metformina + glibenclamida, as AUCs (curvas de concentração plasmática *versus* tempo) médias da glibenclamida foram 18% e 7%, respectivamente, maiores que aquela da glibenclamida coadministrada com metformina em formulações isoladas. Considerando-se o mesmo parâmetro farmacocinético (AUC), a metformina do cloridrato de metformina + glibenclamida foi bioequivalente à metformina coadministrada com glibenclamida em formulações isoladas. Após administração de um único comprimido de cloridrato de metformina + glibenclamida 500 mg/5 mg com uma solução de glicose a 20%, ou com uma de solução de glicose a 20% e alimento, não se observou efeito do alimento sobre a $C_{m\acute{a}x}$ (nível plasmático máximo alcançado) mas sim um efeito relativamente pequeno, para maior, do alimento sobre a AUC da glibenclamida. O $T_{m\acute{a}x}$ (tempo para o pico de concentração plasmática) para a glibenclamida foi reduzido de 7,5 horas para 2,75 horas, com alimento, quando comparado aquele, do mesmo componente, quando o comprimido de cloridrato de metformina + glibenclamida

foi administrado em jejum com uma solução de glicose a 20%. Não se observou efeito do alimento sobre a farmacocinética da metformina do cloridrato de metformina + glibenclâmida.

4. CONTRAINDICAÇÕES

GLIBETA[®] é contraindicado em pacientes hipersensíveis ao cloridrato de metformina, à glibenclâmida ou à outra sulfonilureia e sulfonamidas, ou ainda a qualquer outro componente de sua formulação; em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 (insulino-dependentes), ou se ocorrer perda grave do controle do diabetes chegando ao pré-coma ou cetose; em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina < 60 mL/min) ou hepática; em pacientes com condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, febre, infecção grave, choque; em pacientes com doenças agudas ou crônicas susceptíveis de causar hipóxia tissular, como insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto do miocárdio recente e choque. É contraindicado também na porfiria; em cirurgia eletiva de grande porte (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES); exames radiológicos envolvendo o uso de contrastes iodados intravasculares (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES); em caso de uso de miconazol (inclusive por via tópica); caso haja ingestão excessiva de álcool (diária ou eventual) e durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, porém grave (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato), que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram descritos casos de acidose láctica em pacientes submetidos a tratamento com metformina, principalmente em diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida, determinando-se outros fatores de risco associados, tais como diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada com hipóxia. Diagnóstico: o risco de acidose láctica deve ser considerado no caso de aparecimento de sinais inespecíficos como câibras musculares com perturbações digestivas, tais como dores abdominais e astenia grave. A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguida de coma. Os resultados das análises laboratoriais revelam uma queda no pH sanguíneo, níveis de lactato no plasma acima de 5 mmol/L, e um aumento do *gap* aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso se suspeite de acidose metabólica, a administração do metformina deverá ser suspensa e o paciente imediatamente hospitalizado.

Hipoglicemia

Por conter uma sulfonilureia, GLIBETA[®] pode expor o paciente ao risco de hipoglicemia. Após o início do tratamento, uma titulação progressiva das doses pode prevenir o aparecimento de hipoglicemia. Este tratamento deve somente ser prescrito se o paciente cumprir um horário regular das refeições (incluindo desjejum). É importante que a ingestão de carboidratos seja regular, uma vez que o risco de hipoglicemia é aumentado por atraso nos horários das refeições e ingestão insuficiente ou desequilibrada de carboidratos. Hipoglicemia é mais provável de ocorrer em dietas com restrição calórica, após exercícios físicos intensos ou prolongados, ingestão de álcool ou durante administração de agentes hipoglicêmicos associados.

Diagnóstico: GLIBETA[®] é capaz de produzir hipoglicemia ou sintomas hipoglicêmicos como cefaleia, fome, náuseas, vômitos, cansaço extremo, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, falta de concentração e de reação, depressão, confusão, dificuldade de discurso, distúrbios visuais, tremores, paralisia e parestesia, tonturas, delírios, convulsões, sonolência, perda da consciência, respiração superficial e bradicardia. Devido à contrarregulação causada pela hipoglicemia, podem ocorrer sudorese, medo, taquicardia, hipertensão, palpitações, angina e arritmia. Esses últimos sintomas podem estar ausentes quando a hipoglicemia se desenvolver lentamente, em caso de neuropatia autonômica ou quando os pacientes fazem uso de betabloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros simpaticomiméticos. O risco de hipoglicemia apresenta-se aumentado

quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercícios intensos não são compensados com adequada suplementação calórica, ou durante uso concomitante com outros agentes hipoglicemiantes ou álcool. Insuficiência renal ou hepática podem causar elevação dos níveis dos fármacos, tanto da glibenclamida quanto do cloridrato de metformina e a insuficiência hepática pode também diminuir a capacidade gliconeogênica, fatos que aumentam o risco de reações hipoglicêmicas. Pacientes idosos, debilitados ou mal-nutridos e aqueles com insuficiência suprarrenal ou hipofisária, ou intoxicação alcoólica, são particularmente suscetíveis a efeitos hipoglicêmicos. Pode-se ter dificuldade de reconhecer a hipoglicemia no paciente idoso e naqueles que estejam usando bloqueadores beta-adrenérgicos. A seleção adequada de pacientes e dosagem e instruções adequadas ao paciente são importantes para reduzir o risco de episódios hipoglicêmicos. Caso o paciente vivencie repetidos episódios de hipoglicemia, que sejam severos ou associados à situação, tratamentos antidiabéticos opcionais diferentes de GLIBETA® devem ser levados em consideração.

Controle da hipoglicemia: sintomas moderados de hipoglicemia sem perda de consciência ou manifestações neurológicas devem ser corrigidos com a ingestão imediata de açúcar. Deve-se assegurar um ajuste da dose e/ou alterações no padrão das refeições. Reações graves de hipoglicemia com coma, convulsões ou outros sinais neurológicos são também possíveis e constituem uma emergência médica que exige tratamento imediato com administração de glicose intravenosa, quando a causa é diagnosticada ou suspeita, antes da hospitalização do paciente. A cuidadosa seleção dos pacientes e das doses, bem como instruções adequadas para o paciente são importantes para reduzir o risco de episódios de hipoglicemia. Se o paciente apresentar episódios repetidos de hipoglicemia, que podem ser graves ou associados ao desconhecimento da situação, outras opções de tratamento antidiabético que não o GLIBETA® devem ser levados em consideração.

Fatores que favorecem a hipoglicemia:

Administração concomitante de álcool, especialmente em jejum;
Recusa ou incapacidade (mais particularmente em idosos) do paciente em cooperar;
Desnutrição, refeições irregulares, falta de refeições, jejum ou alterações da dieta;
Equilíbrio inadequado entre exercício físico e ingestão de carboidratos;
Insuficiência renal, insuficiência hepática grave;
Superdose com GLIBETA®;
Alguns distúrbios endócrinos: insuficiência da tireoide, da hipófise e das glândulas suprarrenais;
Administração concomitante de certos medicamentos (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Insuficiência renal e hepática:

A farmacocinética e/ou farmacodinâmica de GLIBETA® pode ser modificada em pacientes com insuficiência hepática ou renal grave. Caso ocorra hipoglicemia nesses pacientes, ela pode ser prolongada, devendo ser iniciado tratamento adequado.

Função renal

Uma vez que a metformina é excretada pelo rim, recomenda-se que sejam determinados os níveis de creatinina sérica e a depuração de creatinina antes de se dar início ao tratamento e, posteriormente, de forma regular (pelo menos anualmente, em pacientes com função renal normal; pelo menos duas a quatro vezes por ano, em pacientes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em idosos). Diminuição da função renal em idosos é frequente e assintomática. Deve-se ter especial cuidado em situações nas quais a função renal possa ser afetada, tais como início de tratamento com anti-hipertensivos, diuréticos ou anti-inflamatórios não-esteroidais.

Desequilíbrio da glicemia

Em caso de cirurgia ou qualquer outra causa de descompensação do diabetes, deve ser instaurada terapia temporária com insulina em substituição ao tratamento com GLIBETA®. Os sintomas de hiperglicemia são aumento da frequência urinária, sede excessiva e pele seca.

Administração de contrastes iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados pode conduzir à insuficiência renal, induzindo acúmulo de metformina e risco de acidose láctica. Desta forma, dependendo da função renal, o uso de GLIBETA® tem que ser interrompido 48 horas antes do exame, ou na sua ocasião, não devendo ser reiniciado senão 48 horas após a realização do mesmo, e apenas quando a função renal tiver sido reavaliada e considerada normal.

Cirurgia

O uso de GLIBETA® terá que ser interrompido 48 horas antes de cirurgias eletivas maiores, podendo ser reiniciado não antes de 48 horas após a cirurgia, e somente após a função renal ter sido reavaliada como normal.

Ingestão de álcool

Álcool é conhecido por potencializar o efeito da metformina sobre o metabolismo dos lactatos. Os pacientes, portanto, devem ser prevenidos contra o consumo de álcool, agudo ou crônico, enquanto tratados com GLIBETA®. O álcool pode também aumentar o risco de hipoglicemia, devido a seu efeito sobre a atividade gliconeogênica do fígado.

Testes laboratoriais

Determinações periódicas da glicemia em jejum e da hemoglobina glicada (HbA_{1c}) devem ser realizadas para monitorar a resposta terapêutica. Deve-se realizar o monitoramento inicial e periódico (pelo menos uma vez ao ano) dos parâmetros hematológicos (hemoglobina/hematócrito e contagem de células) e da função renal (creatinina sérica). Ainda que anemia megaloblástica seja observada raramente nos pacientes tratados com metformina, em caso de ser suspeitada deve-se excluir deficiência de vit. B12.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas:

Os pacientes devem ser alertados para os sintomas de hipoglicemia e aconselhados a ter cuidado ao dirigir ou utilizar máquinas.

Outras precauções

Em pacientes com deficiência da G6PD (Glicose-6-Fosfato-Desidrogenase) o tratamento com sulfonilureias pode levar a ocorrência de anemia hemolítica. Por conter glibenclamida, que pertence à classe das sulfonilureias, GLIBETA® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes e uma alternativa sem sulfonilureia deve ser considerada.

Gravidez e lactação**Gravidez**

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas. Uma vez que estudos de reprodução em animais não são sempre preditivos da resposta humana, GLIBETA® não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja absolutamente necessário.

Categoria de risco na gravidez: B

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

Efeitos teratogênicos

Informações recentes sugerem fortemente que níveis de glicemia anormais durante a gravidez estão associados com uma alta incidência de anormalidades congênitas. Os especialistas recomendam que, durante a gravidez, deve ser usada a insulina para manter a glicemia tão próxima do normal quanto possível. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas com GLIBETA® ou com seus constituintes (metformina e glibenclamida), considerados isoladamente. Igualmente, não foram realizados estudos em animais com GLIBETA®. Os dados referidos em seguida são baseados em estudos realizados com a metformina e a glibenclamida isoladamente.

Glibenclamida: Foram realizados estudos sobre a reprodução em ratos e coelhos com doses até quinhentas vezes a dose humana diária máxima recomendada de 20 mg de glibenclamida, com base em comparações das áreas das superfícies corporais, que não revelaram evidências de prejuízos à fertilidade ou danos ao feto devidos à glibenclamida.

Cloridrato de metformina: a metformina não foi teratogênica em ratos ou coelhos em doses até 600 mg/kg/dia. Esta dose corresponde a uma exposição de cerca de seis e duas vezes a dose humana diária máxima recomendada de 2.550 mg de metformina, respectivamente, com base em comparações das áreas das superfícies corporais. A determinação das concentrações fetais demonstrou que a placenta se constituiu numa barreira parcial à metformina.

Efeitos não-teratogênicos

Têm sido observados casos de hipoglicemia severa prolongada (4 a 10 dias) em recém-nascidos de mães em tratamento com sulfonilureias. Este fato tem ocorrido mais frequentemente com o uso de agentes com meias-vidas prolongadas. Conforme dito anteriormente, não se recomenda o uso de GLIBETA® durante a gravidez. Entretanto, se usado, deve ser descontinuado pelo menos duas semanas antes da data provável do parto.

Lactação

Embora não se conheça se a glibenclamida é excretada no leite humano, algumas sulfonilureias são conhecidas por serem excretadas por esta via. Estudos em ratas lactantes mostraram que a metformina é excretada no leite e alcança níveis comparados àqueles do plasma. Estudos similares não foram conduzidos em mulheres lactantes. Uma vez que existe o risco potencial de hipoglicemia no lactente, uma decisão deve ser tomada, de descontinuação da amamentação ou da administração de GLIBETA® levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Caso GLIBETA® seja descontinuado e somente dieta seja insuficiente para controlar a glicose sanguínea, deve ser considerada a terapia insulínica.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Uso pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de GLIBETA® em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Nos estudos clínicos realizados não se observaram diferenças, considerando-se eficácia e segurança, entre pacientes idosos e jovens, mas não se deve descartar uma possível maior sensibilidade de alguns pacientes idosos. O cloridrato de metformina é conhecido por ser substancialmente excretado pelo rim e como o risco de reações adversas sérias ao fármaco é maior em pacientes com insuficiência da função renal, GLIBETA® somente deve ser usado em pacientes com função renal normal (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Uma vez que o envelhecimento associa-se à redução da função renal, GLIBETA® deve ser usado com cautela em

pacientes idosos. Deve-se ter cuidado na determinação da dose, o que deve ser feito com base em monitoramento cuidadoso e regular da função renal. De uma maneira geral, os pacientes idosos não devem ser tratados com a dose máxima recomendada de GLIBETA®.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

Relacionadas com a glibenclamida

– Miconazol (via sistêmica ou tópica): aumento do efeito hipoglicemiante com possível aparecimento de manifestações hipoglicêmicas, ou mesmo coma (vide item CONTRAINDICAÇÕES).

Relacionadas com a metformina

– Meios de contraste iodados: dependendo da função renal, GLIBETA® tem que ser interrompido 48 horas antes do exame, ou na ocasião do exame, senão 48 horas após a realização do mesmo, e apenas quando a função renal tiver sido reavaliada e considerada normal.

Associações não recomendadas

Relacionadas com sulfonilureias

– Álcool: Síndrome antabuse (intolerância ao álcool) tem ocorrido muito raramente após o uso concomitante de álcool e glibenclamida. A ingestão de álcool pode aumentar a ação hipoglicemiante (via inibição de reações de compensação ou retardando sua inativação metabólica), o que pode facilitar o aparecimento de coma hipoglicêmico. Evitar o consumo de álcool e medicamentos contendo álcool.

– Fenilbutazona (via sistêmica): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfonilureias (deslocamento da sulfonilureias dos locais de ligação às proteínas e/ou diminuição da sua eliminação). Recomenda-se o uso de outro agente anti-inflamatório com menos interações, ou então advertir o paciente e aumentar o automonitoramento; se necessário, a dose poderá ser ajustada durante o tratamento com o anti-inflamatório e após sua interrupção.

Relacionadas com a glibenclamida

– Bosentana: risco aumentado de hepatotoxicidade caso a bosentana seja administrada com a glibenclamida, recomendando-se que seu uso seja evitado; o efeito hipoglicêmico da glibenclamida também pode ser reduzido.

Relacionadas com a metformina

– Álcool: aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de jejum (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES) ou má nutrição e falência hepatocelular. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

Associações a serem empregadas com cautela

Relacionadas com todos os agentes antidiabéticos

– Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticoides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos: pode ser necessário um controle mais frequente da glicose sanguínea, notadamente no início do tratamento. Caso necessário, ajustar a dose de GLIBETA® durante tratamento com o outro medicamento e após sua interrupção.

– Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (como captopril e enalapril): inibidores da ECA podem reduzir os níveis de glicose sanguínea. Caso necessário, ajustar a dose de GLIBETA® durante tratamento com inibidor da ECA e após sua interrupção.

Relacionadas com a metformina

– Diuréticos, especialmente os de alça, podem aumentar o risco de: acidose láctica devido ao seu potencial para diminuir a função renal (além do seu efeito hiperglicêmico intrínseco, conforme descrito acima).

Relacionadas com a glibenclamida

– Betabloqueadores: todos os betabloqueadores mascaram alguns dos sintomas da hipoglicemia: palpitações e taquicardia. A maioria dos betabloqueadores não cardiosseletivos aumenta a incidência e gravidade da hipoglicemia. Advertir o paciente e aumentar o automonitoramento da glicemia, principalmente no início do tratamento.

– Clonidina, reserpina, guanetidina ou agentes simpaticomiméticos: podem mascarar os sintomas de advertência de uma crise hipoglicêmica. Advertir o paciente e aumentar o automonitoramento da glicemia, principalmente no início do tratamento.

– Fluconazol: aumento do tempo de meia-vida da sulfonilureia com possível início de manifestações hipoglicêmicas. Advertir o paciente e aumentar o automonitoramento da glicemia, e se necessário ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com fluconazol e após sua interrupção.

– Desmopressina: redução da atividade antidiurética.

– Colesevelam: quando coadministrado simultaneamente, a concentração plasmática de glibenclamida é reduzida, o que pode levar a uma diminuição do efeito hipoglicemiante. Este efeito não foi observado quando a administração da glibenclamida respeitar certo intervalo de tempo. É recomendado que GLIBETA® seja administrado pelo menos 4 horas antes de colesevelam, a fim de minimizar o risco de absorção reduzida.

Outras interações que devem ser levadas em consideração

– Ciprofloxacino: uma possível interação entre glibenclamida e ciprofloxacino, um antibiótico do grupo das fluoroquinolonas, tem sido reportada, resultando em uma potencialização da ação hipoglicêmica da glibenclamida. O mecanismo desta interação não é conhecido.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Características do medicamento:

GLIBETA® 500 mg + 2,5 mg: comprimidos revestidos de coloração laranja claro, em formato de cápsulas, biconvexos, gravado com “2,5” em um dos lados e liso do outro lado.

GLIBETA® 500 mg + 5 mg: comprimidos revestidos de coloração amarela, em formato de cápsulas, biconvexos, gravado com “5” em um dos lados e liso do outro lado.

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

GLIBETA® deve ser administrado junto às refeições e iniciado com uma dose baixa, que deve ser

aumentada gradualmente, objetivando-se evitar a ocorrência de hipoglicemia (principalmente devido à glibenclamida), reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais (principalmente devidos à metformina) e permitir a determinação da dose mínima efetiva para o controle adequado da glicemia, considerando-se a individualidade de cada paciente. Ao início do tratamento e durante o ajuste da dose, recomenda-se monitoramento apropriado da glicemia com vistas à determinação da resposta terapêutica a GLIBETA® e identificação da dose mínima eficaz para o paciente. Em seguida, para acessar a efetividade do tratamento, a HbA1c (hemoglobina glicada) deve ser medida a intervalos de 3 meses, aproximadamente (este parâmetro é um melhor indicador do controle glicêmico a longo prazo que a glicemia). O objetivo terapêutico em todos os pacientes com diabetes tipo 2 é reduzir a FPG (glicemia plasmática de jejum), PPG (glicemia plasmática pós-prandial) e a HbA1c a níveis normais ou tão próximos do normal quanto possível.

Uso em pacientes previamente tratados (terapia de segunda linha)

Em pacientes não adequadamente controlados com glibenclamida (ou outra sulfonilureia) ou metformina, administradas isoladamente, a dose inicial recomendada é de um comprimido de GLIBETA® 500 mg + 2,5 mg ou de GLIBETA® 500 mg + 5 mg uma vez ao dia, junto ao café da manhã. Para evitar hipoglicemia, deve-se observar que a dose inicial de GLIBETA® não contenha quantidade superior de glibenclamida (ou dose equivalente de outra sulfonilureia) ou metformina àquela previamente em uso pelo paciente. Os aumentos da dose diária não devem exceder ao equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina e 5 mg de glibenclamida por dia a cada 2 semanas, até o alcance da dose mínima efetiva para um controle adequado da glicemia, ou até a dose máxima diária de 2.000 mg de cloridrato de metformina/20 mg de glibenclamida.

Nos pacientes previamente tratados com terapia combinada de glibenclamida (ou outra sulfonilureia) e metformina, se trocada para GLIBETA® a dose inicial não deve exceder a dose diária de glibenclamida (ou a dose equivalente de outra sulfonilureia) e de metformina previamente em uso pelo paciente. Em seguida a esta troca, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hipoglicemia e, para os aumentos de dose com vistas ao alcance do controle adequado da glicemia, deve-se proceder como descrito imediatamente acima. O aumento da dosagem não deve exceder ao equivalente a 500 mg de cloridrato de metformina e 5 mg de glibenclamida por dia a cada 2 semanas até o alcance da dose mínima efetiva para um controle adequado da glicemia. Pacientes devem ser monitorados cuidadosamente para sinais e sintomas de hipoglicemia.

Dose Máxima

A dose máxima é de 2.000 mg de cloridrato de metformina/20 mg de glibenclamida por dia.

Administração

Os comprimidos devem ser administrados com uma refeição. O regime de dosagem deve ser ajustado de acordo com os hábitos alimentares de cada indivíduo. No entanto, qualquer administração deverá ser seguida por uma refeição com níveis de carboidratos suficientes para prevenir a hipoglicemia. Pacientes devem evitar álcool quando fizerem uso de GLIBETA®.

Ingestão de comprimidos:

- uma vez ao dia, pela manhã (café da manhã) se for administrado 1 comprimido por dia;
- duas vezes ao dia, pela manhã (café da manhã) e à noite (jantar) se forem administrados 2 ou 4 comprimidos por dia;
- três vezes ao dia, pela manhã (café da manhã), tarde (almoço) e noite (jantar), se forem administrados 3 comprimidos ao dia.

Quando GLIBETA® tiver que ser coadministrado com colesevelam, recomenda-se que a tomada de GLIBETA® seja feita pelo menos 4 horas antes do colesevelam, a fim de minimizar o risco de redução da absorção (vide item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Doses perdidas:

Não se deve dobrar a dose seguinte caso haja esquecimento de uma das doses. Deve-se tomar a próxima dose normalmente.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns ($> 1/10$); comuns ($1/100$ e $< 1/10$); incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$)).

Sistema sanguíneo e linfático (reversíveis com a descontinuação do tratamento)

Raras: leucopenia, trombocitopenia.

Muito raras: agranulocitose, anemia hemolítica, aplasia da medula óssea e pancitopenia.

Metabolismo e nutrição

Hipoglicemia (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Incomuns: crises de porfiria hepática e porfiria cutânea.

Muito raras: acidose láctica (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a longo prazo com metformina. Recomenda-se consideração da etiologia se o paciente apresentar anemia megaloblástica. Reações do tipo dissulfiram com a ingestão de bebidas alcoólicas.

Sistema nervoso central

Comuns: distúrbios do paladar.

Visão

Distúrbios visuais transitórios podem ocorrer no início do tratamento em função da redução da glicemia.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e perda do apetite. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regredem espontaneamente na maioria das vezes. Para preveni-las, recomenda-se que o produto seja administrado em 2 ou 3 tomadas diárias. Um lento aumento da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raras: anormalidades em testes da função hepática ou hepatite requerendo descontinuação do tratamento.

Pele e tecido subcutâneo

Raras: reações cutâneas como prurido, urticária, erupção máculopapular.

Muito raras: angíte alérgica cutânea ou visceral, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, fotossensibilização, urticária evoluindo para choque. Pode ocorrer reação cruzada com sulfonamidas e seus derivados.

Exames laboratoriais

Incomuns: elevações medianas a moderadas nas concentrações séricas de uréia e creatinina.

Muito raras: hiponatremia.

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

Glibenclamida

A superdose com sulfonilureias, incluindo-se a glibenclamida, pode produzir hipoglicemia. Sintomas hipoglicêmicos leves, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser tratados agressivamente com glicose oral e ajuste na dose do fármaco e/ou padronização da alimentação. Deve-se instituir um monitoramento rigoroso, até que o médico se assegure de que o paciente está fora de perigo. Reações hipoglicêmicas graves, com coma, convulsão ou outro sinal/sintoma neurológico, ocorrem infrequentemente, mas são emergências médicas que requerem hospitalização imediata. A glibenclamida não é dialisável. Em caso de suspeita ou diagnóstico de coma hipoglicêmico, deve ser administrada ao paciente uma injeção intravenosa rápida de solução de glicose concentrada (a 50%); este procedimento deve ser seguido por uma infusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (a 10%), a uma velocidade que mantenha a glicose sanguínea acima de 100 mg/dl. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante, minimamente, 24 a 48 horas, uma vez que a hipoglicemia pode reaparecer após aparente recuperação clínica.

Cloridrato de metformina

Superdose elevada ou a existência de fatores de risco concomitantes podem originar acidose láctica devido à presença de metformina. A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada no hospital. Não se tem observado hipoglicemia mesmo com a ingestão de altas doses de metformina, embora seja possível, em tais circunstâncias, a ocorrência de acidose láctica (vide item ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). A metformina é dialisável com um *clearance* de até 170 mL/min, sob boas condições hemodinâmicas. Portanto, a hemodiálise pode ser útil para remover a droga acumulada em pacientes nos quais se suspeita de superdose de metformina.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0525.0033

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

Fabricado por:

Torrent Pharmaceuticals Ltd.

Baddi - Índia

Importado por:

Torrent do Brasil Ltda.

Av. Tamboré, 1180 - Módulo A5

Barueri - SP

CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/08/2014

SAC: 0800.7708818



BU-04

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
26/09/2014	Versão Atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? / Como devo usar este medicamento? VPS: Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Posologia e modo de usar / Superdose VP/VPS: Composição	VP e VPS	Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
11/09/2014	750782/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
26/08/2014	0706524/14-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.

17/07/2014	0571276/14-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
26/03/2014	0225772/14-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
26/07/2013	0609413/13-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					O que devo saber antes de usar este medicamento? Interações medicamentosas	VP e VPS	Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.
10/06/2013	0457717/1-35	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário.	VP e VPS	Comprimidos revestidos 500 mg + 2,5 mg: embalagem com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos 500 mg + 5 mg: embalagem com 30 comprimidos.