



Bula Profissional de Saúde



Diamicron[®] MR 30mg

**Comprimidos de Liberação Modificada
Fabricado e Registrado por: Laboratórios
Servier do Brasil Ltda.**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR

gliclazida 30mg

APRESENTAÇÕES :

Embalagem contendo 15, 30 ou 60 comprimidos de liberação modificada.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de DIAMICRON® MR 30mg contém:

gliclazida 30 mg

excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes : fosfato de cálcio dibásico, hipromelose, estearato de magnésio, maltodextrina , dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIAMICRON® MR é indicado no tratamento do:

- diabetes não insulino-dependente;
- diabetes no obeso;
- diabetes no idoso;
- diabetes com complicações vasculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os benefícios clínicos da gliclazida no tratamento do diabetes foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado.

O estudo ADVANCE avaliou os benefícios no controle intensivo da hemoglobina glicada em 11140 pacientes com diabetes Tipo II, divididos em grupo de controle padrão e grupo de controle intensivo, tratados com DIAMICRON® MR. Após uma média de cinco anos de acompanhamento dos pacientes, a média de hemoglobina glicada foi menor no grupo intensivo (6,5%) do que no grupo padrão (7,3%). O controle intensivo com DIAMICRON® MR reduziu a incidência de eventos microvasculares e macrovasculares combinados (18,1% vs. 20,0% no controle padrão; 95% de intervalo de confiança [CI], 0,82 a 0,98, $P=0,01$), reduziu a incidência de eventos microvasculares (9,4% vs. 10,9%, 95% CI, 0,77 a 0,97; $P=0,01$), basicamente pela redução de incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%, 0,66 a 0,93, $P=0,006$).

Referência Bibliográfica: ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Um estudo retrospectivo foi conduzido comparando gliclazida com glibenclamida quanto ao intervalo de tempo para início da insulinização em pacientes com diabetes tipo II. Devido ao possível efeito protetor para células beta promovido pela gliclazida, o período para início de tratamento insulínico, a partir do diagnóstico de diabetes tipo II e seu tratamento, foi significativo mais longo no grupo tratado com gliclazida do que no grupo glibenclamida ($P<0,001$).

Referência Bibliográfica: Satoh, et al: Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Research and Clinical Practice (2005).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Gliclazida é uma sulfoniluréia, um antidiabético oral, resultado do enxerto de um anel heterocíclico nitrogenado, através de ligação endocíclica ao grupamento sulfoniluréia, diferente, portanto, das outras sulfoniluréias.

Gliclazida reduz os níveis sanguíneos de glicose por estimulação da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans. O aumento de insulina pós-prandial e a secreção de peptídeo C persistem após 2 anos de tratamento.

Além destas propriedades metabólicas, a gliclazida possui propriedades hemovasculares.

Efeitos na liberação da insulina:

No diabético tipo 2, em resposta a glicose, a gliclazida restaura o pico inicial de secreção da insulina na presença de glicose e aumenta a segunda fase de secreção de insulina. Um aumento significativo na resposta da insulina é observado após uma refeição ou uma ingestão de glicose.

Propriedades hemovasculares:

Gliclazida reduz as microtromboses através de dois mecanismos que podem estar envolvidos em complicações do diabetes:

- inibição parcial da adesão e agregação plaquetária, assim como diminuição dos marcadores de ativação plaquetária (beta-tromboglobulina, tromboxano B₂),
- ação na atividade fibrinolítica do endotélio vascular com aumento da atividade do t-PA.

Propriedades Farmacocinéticas:

Após a administração oral de DIAMICRON[®] MR, as concentrações plasmáticas aumentam progressivamente até a 6ª hora, evoluindo para a forma de platô entre a 6ª e a 12ª hora. As variações intra-individuais são fracas.

A absorção da gliclazida é completa. A tomada conjunta com as refeições não modifica a velocidade e a taxa de absorção.

Até um máximo de 120 mg a relação entre a dose administrada e a área sob a curva das concentrações em função do tempo é linear (AUC).

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%.

A gliclazida é metabolizada principalmente ao nível hepático e sua excreção é essencialmente urinária, com menos de 1% sendo encontrada sob forma inalterada na urina. Nenhum metabólito ativo foi detectado no plasma.

A meia-vida de eliminação da gliclazida encontra-se entre 12 e 20 horas.

O volume de distribuição é de aproximadamente 30 litros.

No paciente idoso não ocorre qualquer modificação clinicamente significativa dos parâmetros farmacocinéticos.

A tomada única diária de DIAMICRON[®] MR permite a manutenção de uma concentração plasmática eficaz da gliclazida durante 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados pré-clínicos, baseados na toxicidade e genotoxicidade de doses repetidas, não demonstraram qualquer risco para os seres humanos. Nenhum estudo de carcinogenicidade de longo prazo foi realizado.

Não foram relatados efeitos teratogênicos em animais; apenas foi observada uma redução no peso corporal do feto de animais que receberam doses 25 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas para o homem.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

DIAMICRON[®] MR está contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade à gliclazida, ou a outras sulfoniluréias ou sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes utilizados, listados no item da composição do produto
- diabetes tipo 1;
- pré-coma e coma diabético, cetoacidose diabética;
- insuficiência renal ou hepática graves: nesses casos, recomenda-se o uso da insulina;
- tratamento com miconazol (vide item 6.);
- durante a amamentação (vide item 5.).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DE USO

Hipoglicemia:

Este tratamento somente deve ser prescrito se o paciente se alimenta regularmente (incluindo café da manhã). É importante ter uma ingestão regular de carboidratos devido ao maior risco de hipoglicemia se as refeições forem feitas fora dos horários, em casos de dieta inadequada ou se a dieta contém um balanço inadequado de carboidratos.

A hipoglicemia é mais provável de ocorrer em pacientes que seguem uma dieta hipocalórica, após esforço intenso ou prolongado, após o consumo de álcool ou durante a administração de uma combinação de agentes hipoglicemiantes. A hipoglicemia pode ocorrer durante tratamento com sulfoniluréias (ver item 9. Reações adversas). Alguns casos podem ser graves e prolongados. A hospitalização e a perfusão de glicose podem ser necessárias por alguns dias. Uma cuidadosa seleção dos pacientes, da dose utilizada, assim como de informações suficientes sobre o paciente são necessárias para reduzir o risco de hipoglicemia.

A hipoglicemia é favorecida pelos seguintes fatores:

- recusa ou incapacidade do paciente em cooperar (principalmente pacientes idosos);
- alimentação inadequada, horários de refeições irregulares, falta de uma das refeições, períodos de jejum ou mudança de dieta;
- desequilíbrio entre exercício físico e ingestão de carboidratos;
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática grave;
- superdosagem de DIAMICRON® MR;
- algumas disfunções endócrinas: disfunções relativas à tireóide, insuficiências hipofisária e adrenal;
- administração concomitante de outros medicamentos (ver item 6).

Insuficiência Renal e Hepática:

A farmacocinética e/ou farmacodinâmica da gliclazida pode ser alterada em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal grave. Um episódio de hipoglicemia ocorrido nesses pacientes pode ser prolongado, então uma administração apropriada deve ser iniciada.

Informações ao paciente:

Os riscos de hipoglicemia, seus sintomas (vide item 9), tratamento e qualquer condição de pré-disposição devem ser explicados ao paciente e sua família.

O paciente deve ser particularmente informado sobre a importância de seguir uma dieta alimentar, praticar exercícios regularmente e monitorar regularmente os níveis de açúcar sanguíneos.

Desequilíbrio glicêmico: o balanço da glicose sanguínea em pacientes tratados com um antidiabético oral pode ser afetado por algum dos seguintes eventos: febre, trauma, infecção ou cirurgia.

Em alguns casos poderá ser necessário recorrer à insulina.

A eficácia hipoglicêmica de qualquer antidiabético oral, incluindo a gliclazida, pode ser atenuada ao longo do tempo em muitos pacientes: isto pode estar ligado a progressão da severidade da diabetes, ou redução da resposta ao tratamento. Este fenômeno é conhecido como uma insuficiência secundária e deve ser diferenciado de uma insuficiência primária, na qual o medicamento é ineficaz desde as primeiras administrações. A possibilidade de ajuste da dose e a supervisão da dieta alimentar devem ser considerados antes de classificar o paciente como uma insuficiência secundária.

Testes laboratoriais:

Recomenda-se medir os níveis de hemoglobina glicada (ou níveis de glicose em jejum) para avaliar o controle de glicose no sangue. Um automonitoramento da glicose sanguínea também pode ser conduzido.

Medicamentos da classe das sulfoniluréias podem causar anemia hemolítica em pacientes que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Uma vez que a gliclazida pertence a essa classe, precauções devem ser tomadas em pacientes com deficiência da G6PD e um tratamento com outra classe terapêutica que não as sulfoniluréias deve ser considerado.

Condução de veículos e utilização de equipamentos:

DIAMICRON® MR (gliclazida) não possui nenhuma interferência conhecida na habilidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, os pacientes deverão ser alertados sobre os sintomas da hipoglicemia e deverão ser cautelosos quando dirigirem veículos ou operarem equipamentos, especialmente no início do tratamento.

Gravidez:

Não existem dados clínicos sobre o uso de gliclazida em mulheres grávidas e existem poucos dados sobre outras sulfoniluréias. Em animais, a gliclazida não é teratogênica.

Um controle do diabetes deve ser realizado antes da gravidez a fim de reduzir o risco de má formações congênitas causadas pelo diabetes não controlado.

Os agentes hipoglicemiantes orais não devem ser usados durante a gravidez e, por isso, a insulina constitui o tratamento de escolha do diabetes neste caso. A substituição da terapia hipoglicemiante oral por insulina é recomendada desde o momento que a gravidez é planejada ou assim que a gravidez for descoberta.

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

Lactação:

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a excreção da gliclazida ou de seus metabólitos no leite materno. Levando em consideração o risco de hipoglicemia neonatal, esse medicamento é contraindicado durante a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1) Produtos que podem aumentar o risco de hipoglicemia

Associação contraindicada:

- Miconazol (via sistêmica, gel para uso oral): aumento do efeito hipoglicemiante com possibilidade de ocorrência de sintomas hipoglicêmicos, ou até mesmo coma;

Associações não recomendadas:

- Fenilbutazona (via sistêmica): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias (deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas e/ou diminuição de sua eliminação).

Deve-se administrar preferencialmente outro agente antiinflamatório; senão, advertir o paciente e enfatizar a importância do automonitoramento: se necessário, ajustar a dose de DIAMICRON® MR durante e após o tratamento com o antiinflamatório.

- Álcool: aumento da reação hipoglicêmica (por inibição de mecanismos compensatórios) podendo potencializar a ocorrência de coma hipoglicêmico.

Deve-se evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

Associações que requerem precauções especiais:

A potencialização do efeito da diminuição da glicose no sangue, em alguns casos, pode causar hipoglicemia em caso de tratamento concomitante com os seguintes fármacos: outros antidiabéticos (insulina, acarbose, metformina, tiazolidinediona, inibidores da dipeptil peptidase-4, receptores agonistas GLP-1), betabloqueadores, fluconazol, inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas do receptor H2, IMAO, sulfonamidas, claritromicina e antiinflamatórios não-esteroidais.

2) Produtos que podem aumentar os níveis de glicose no sangue

Associação não recomendada:

- Danazol: efeito diabetogênico do danazol

Se a combinação for inevitável, advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis de glicose no sangue e urina. Pode ser necessário ajustar a dose do antidiabético durante e após o tratamento com danazol.

Associações que requerem precauções especiais:

- Clorpromazina (neurolépticos): em altas doses (acima de 100 mg/dia de clorpromazina) aumentam os níveis de glicose no sangue (diminuição da liberação de insulina).

Advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis sanguíneos de glicose e, se necessário, ajustar a dose do agente antidiabético durante o tratamento com o neuroléptico e após ele ser descontinuado.

- Glicocorticóides (vias sistêmica e local: preparações intra-articular, cutânea e retal) e tetracosactrina: aumentam os níveis sanguíneos de glicose com possível cetose (diminuição da tolerância aos carboidratos causada por glicocorticóides).

Advertir o paciente e enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose, particularmente no início do tratamento. Se necessário, ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com os glicocorticóides e após eles serem descontinuados.

- Ritodrina, salbutamol, terbutalina: (via intravenosa)

Aumento dos níveis sanguíneos de glicose pelos agonistas beta-2.

Enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose. Se necessário, mudar para tratamento com insulina.

3) Associações que devem ser consideradas:

- Anticoagulantes (warfarina...)

Sulfoniluréias podem potencializar o efeito anticoagulante durante o tratamento concomitante. Pode ser necessário ajustar a dose do anticoagulante.


7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

DIAMICRON® MR é apresentado sob a forma de comprimidos oblongos de cor branca, sem odor, gravados "DIA 30" em uma face e  na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento apenas deve ser utilizado em adultos.

A dose diária pode variar de 1 a 4 comprimidos ao dia, isto é, de 30 a 120 mg em uma única tomada por via oral no café da manhã.

Recomenda-se engolir os comprimidos inteiros com um copo de água.

Se uma dose for esquecida, a dose seguinte não deve ser aumentada.

Como para todos os medicamentos hipoglicemiantes, a dose deverá ser ajustada conforme a resposta metabólica individual de cada paciente (glicemia, HbA1c).

Dose inicial:

A dose inicial recomendada de DIAMICRON® MR é de 1 comprimido (30 mg) ao dia.

Se os níveis sanguíneos de glicose estiverem satisfatórios, esta dosagem pode ser adotada como tratamento de manutenção;

Se os níveis sanguíneos de glicose não estiverem adequadamente controlados, a dosagem poderá ser aumentada sucessivamente para 60, 90 ou 120 mg por dia, respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuam após 2 semanas de tratamento. Nesse caso, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento.

A dose diária máxima recomendada é de 120 mg.

Substituição de outro antidiabético oral por DIAMICRON® MR:

DIAMICRON® MR pode substituir um outro tratamento antidiabético oral.

Neste caso, a dosagem e a meia-vida do antidiabético anterior devem ser levadas em consideração no momento da substituição.

A substituição geralmente é realizada sem qualquer período de transição, preferencialmente começando com uma dose de 30 mg. A dosagem deve ser adaptada de acordo com a resposta glicêmica de cada paciente, como descrito acima.

No caso de substituição de uma sulfoniluréia com meia-vida prolongada, pode ser necessária uma janela terapêutica de alguns dias para evitar o efeito aditivo dos dois medicamentos, que pode causar uma hipoglicemia. Durante esta substituição, recomenda-se seguir o mesmo procedimento utilizado no início do tratamento com DIAMICRON® MR, ou seja, iniciar o tratamento com uma dose de 30 mg por dia e, se necessário, a dose poderá ser ajustada sempre em incrementos de 30 mg (até uma dose máxima diária de 120 mg), de acordo com a resposta metabólica.

Associação com outros antidiabéticos orais:

DIAMICRON® MR pode ser associado às biguanidas, aos inibidores da alfa-glucosidase ou à insulina.

Em pacientes que não estão adequadamente controlados com DIAMICRON® MR, pode-se iniciar uma terapia concomitante com insulina sob estreita supervisão médica.

Em pacientes acima de 65 anos:

DIAMICRON® MR deve ser prescrito utilizando o mesmo regime terapêutico adotado para pacientes com menos de 65 anos.

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada:

O regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que para os pacientes com função renal normal, sob monitoramento cauteloso. Esses dados foram confirmados nos estudos clínicos.

Em pacientes com risco de hipoglicemia:

- estados de subnutrição ou alimentação deficiente;
- patologias endócrinas graves ou precariamente compensadas (insuficiência pré-hipofisária, hipotireoidismo, insuficiência adrenocorticotrófica);
- interrupção de uma terapia prolongada e/ou alta dosagem de corticóides;
- doença vascular grave (doença coronariana grave, obstrução grave das carótidas, doença vascular difusa).

Recomenda-se iniciar o tratamento sistematicamente com a dose mínima de 30 mg por dia.

Não existem dados ou estudos clínicos realizados em crianças.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De acordo com a experiência clínica com gliclazida, os efeitos indesejáveis a seguir foram reportados:

Hipoglicemia

Assim como outras sulfoniluréias, o tratamento com DIAMICRON® MR pode levar a ocorrência de hipoglicemia, em particular, se as refeições forem puladas ou realizadas em intervalos irregulares.

Os possíveis sintomas são: dor de cabeça, fome intensa, náusea, vômito, cansaço, distúrbios do sono, agitação, agressividade, diminuição da capacidade de concentração e atenção, reações lentas, depressão, confusão, distúrbios da visão e da fala, afasia, tremores, parestias, desordens sensoriais, tonteira, sensação de impotência, perda do autocontrole, delírio, convulsões, respiração dificultada, bradicardia, sonolência, perda da consciência e até mesmo coma, possivelmente fatal.

Também podem ser observados sinais de disfunção adrenérgica como: transpiração, pele fria e úmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão arterial, palpitações, angina pectoris e arritmia cardíaca.

Esses sintomas geralmente desaparecem após ingestão de carboidratos (glicose). Entretanto, os adoçantes artificiais não apresentam nenhum efeito. Experiências realizadas com outras sulfoniluréias demonstraram que, apesar destas medidas serem eficazes inicialmente, pode haver reincidência da hipoglicemia.

No caso de hipoglicemia grave ou prolongada, mesmo que seja temporariamente controlada pela ingestão de açúcar, pode ser necessário um acompanhamento médico imediato e até mesmo hospitalização do paciente.

Distúrbios gastrointestinais, tais como dor abdominal, náusea, vômito, dispepsia, diarreia e constipação foram relatados: esses distúrbios podem ser evitados ou reduzidos se a administração de DIAMICRON® MR for feita no horário do café da manhã.

Os efeitos indesejáveis listados a seguir foram mais raramente relatados:

- reações cutâneas e subcutâneas: erupção da pele, prurido, urticária, angiodema, eritema, erupção maculopapular, reações bolhosas (como síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)
- distúrbios sanguíneos e linfáticos: alterações hematológicas são raras. Elas podem incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Essas alterações são geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento.
- distúrbios hepatobiliares: aumento nos níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite (casos isolados). Interromper o tratamento se ocorrer icterícia colestática.

De um modo geral, esses sintomas desaparecem quando o tratamento é interrompido.

- distúrbios visuais: distúrbios visuais transitórios devido a mudanças nos níveis sanguíneos de glicose podem ocorrer principalmente no início do tratamento.

Efeitos de classe:

Assim como outras sulfoniluréias, os eventos adversos a seguir foram observados: casos de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia por vasculite alérgica, hiponatremia, aumento nos níveis das enzimas hepáticas e até mesmo prejuízo da função hepática (colestase e icterícia) e hepatite que regrediram com a interrupção do tratamento com sulfoniluréia ou leva a uma insuficiência hepática com ameaça de vida ao paciente em casos isolados.

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

10. SUPERDOSE

Uma superdosagem de sulfoniluréias pode causar hipoglicemia.

Os sintomas moderados da hipoglicemia, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser corrigidos com a administração de carboidratos, com um ajuste da posologia do medicamento e/ou uma adequação da dieta. Um monitoramento cuidadoso deve ser mantido pelo médico até que o paciente esteja fora de perigo.

Reações hipoglicêmicas graves, com ocorrência de coma, convulsões ou outros distúrbios neurológicos são possíveis e devem ser tratadas como emergência médica, requerendo a imediata hospitalização do paciente.

Se for diagnosticado ou suspeitado coma hipoglicêmico, deve ser imediatamente administrado no paciente uma injeção intravenosa com 50 mL de solução de glicose concentrada (20 a 30%). Este procedimento deve ser seguido por uma perfusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (10%) a uma velocidade necessária para manter os níveis sanguíneos de glicose acima de 1 g/L.

Um monitoramento cuidadoso do paciente deve ser conduzido pelo médico e intensificado se necessário, dependendo do estado do paciente.

Devido a forte ligação da gliclazida às proteínas, a diálise não tem utilidade para esses pacientes.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.1278.0004

Farmacêutico Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado e fabricado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2013



Diamicron[®] MR 30mg

Comprimidos de Liberação Modificada

**Fabricado por: Laborvida Laboratórios
Farmacêuticos Ltda.**

**Registrado por: Laboratórios Servier do
Brasil Ltda.**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR

gliclazida 30mg

APRESENTAÇÕES :

Embalagem contendo 15, 30 ou 60 comprimidos de liberação modificada.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de DIAMICRON® MR 30mg contém:

gliclazida 30 mg
excipientes q.s.p 1 comprimido

Excipientes : fosfato de cálcio dibásico, hipromelose, estearato de magnésio, maltodextrina , dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DIAMICRON® MR é indicado no tratamento do:

- diabetes não insulino-dependente;
- diabetes no obeso;
- diabetes no idoso;
- diabetes com complicações vasculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os benefícios clínicos da gliclazida no tratamento do diabetes foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado.

O estudo ADVANCE avaliou os benefícios no controle intensivo da hemoglobina glicada em 11140 pacientes com diabetes Tipo II, divididos em grupo de controle padrão e grupo de controle intensivo, tratados com DIAMICRON® MR. Após uma média de cinco anos de acompanhamento dos pacientes, a média de hemoglobina glicada foi menor no grupo intensivo (6,5%) do que no grupo padrão (7,3%). O controle intensivo com DIAMICRON® MR reduziu a incidência de eventos microvasculares e macrovasculares combinados (18,1% vs. 20,0% no controle padrão; 95% de intervalo de confiança [CI], 0,82 a 0,98, $P=0,01$), reduziu a incidência de eventos microvasculares (9,4% vs. 10,9%, 95% CI, 0,77 a 0,97; $P=0,01$), basicamente pela redução de incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%, 0,66 a 0,93, $P=0,006$).

Referência Bibliográfica: ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Um estudo retrospectivo foi conduzido comparando gliclazida com glibenclamida quanto ao intervalo de tempo para início da insulinização em pacientes com diabetes tipo II. Devido ao possível efeito protetor para células beta promovido pela gliclazida, o período para início de tratamento insulínico, a partir do diagnóstico de diabetes tipo II e seu tratamento, foi significativo mais longo no grupo tratado com gliclazida do que no grupo glibenclamida ($P<0,001$).

Referência Bibliográfica: Satoh, et al: Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Research and Clinical Practice (2005).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Gliclazida é uma sulfoniluréia, um antidiabético oral, resultado do enxerto de um anel heterocíclico nitrogenado, através de ligação endocíclica ao grupamento sulfoniluréia, diferente, portanto, das outras sulfoniluréias.

Gliclazida reduz os níveis sanguíneos de glicose por estimulação da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans. O aumento de insulina pós-prandial e a secreção de peptídeo C persistem após 2 anos de tratamento.

Além destas propriedades metabólicas, a gliclazida possui propriedades hemovasculares.

Efeitos na liberação da insulina:

No diabético tipo 2, em resposta a glicose, a gliclazida restaura o pico inicial de secreção da insulina na presença de glicose e aumenta a segunda fase de secreção de insulina. Um aumento significativo na resposta da insulina é observado após uma refeição ou uma ingestão de glicose.

Propriedades hemovasculares:

Gliclazida reduz as microtromboses através de dois mecanismos que podem estar envolvidos em complicações do diabetes:

- inibição parcial da adesão e agregação plaquetária, assim como diminuição dos marcadores de ativação plaquetária (beta-tromboglobulina, tromboxano B₂),
- ação na atividade fibrinolítica do endotélio vascular com aumento da atividade do t-PA.

Propriedades Farmacocinéticas:

Após a administração oral de DIAMICRON[®] MR, as concentrações plasmáticas aumentam progressivamente até a 6ª hora, evoluindo para a forma de platô entre a 6ª e a 12ª hora. As variações intra-individuais são fracas.

A absorção da gliclazida é completa. A tomada conjunta com as refeições não modifica a velocidade e a taxa de absorção.

Até um máximo de 120 mg a relação entre a dose administrada e a área sob a curva das concentrações em função do tempo é linear (AUC).

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%.

A gliclazida é metabolizada principalmente ao nível hepático e sua excreção é essencialmente urinária, com menos de 1% sendo encontrada sob forma inalterada na urina. Nenhum metabólito ativo foi detectado no plasma.

A meia-vida de eliminação da gliclazida encontra-se entre 12 e 20 horas.

O volume de distribuição é de aproximadamente 30 litros.

No paciente idoso não ocorre qualquer modificação clinicamente significativa dos parâmetros farmacocinéticos.

A tomada única diária de DIAMICRON[®] MR permite a manutenção de uma concentração plasmática eficaz da gliclazida durante 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados pré-clínicos, baseados na toxicidade e genotoxicidade de doses repetidas, não demonstraram qualquer risco para os seres humanos. Nenhum estudo de carcinogenicidade de longo prazo foi realizado.

Não foram relatados efeitos teratogênicos em animais; apenas foi observada uma redução no peso corporal do feto de animais que receberam doses 25 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas para o homem.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

DIAMICRON[®] MR está contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade à gliclazida, ou a outras sulfoniluréias ou sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes utilizados, listados no item da composição do produto
- diabetes tipo 1;
- pré-coma e coma diabético, cetoacidose diabética;
- insuficiência renal ou hepática graves: nesses casos, recomenda-se o uso da insulina;
- tratamento com miconazol (vide item 6.);
- durante a amamentação (vide item 5.).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES DE USO

Hipoglicemia:

Este tratamento somente deve ser prescrito se o paciente se alimenta regularmente (incluindo café da manhã). É importante ter uma ingestão regular de carboidratos devido ao maior risco de hipoglicemia se as refeições forem feitas fora dos horários, em casos de dieta inadequada ou se a dieta contém um balanço inadequado de carboidratos.

A hipoglicemia é mais provável de ocorrer em pacientes que seguem uma dieta hipocalórica, após esforço intenso ou prolongado, após o consumo de álcool ou durante a administração de uma combinação de agentes hipoglicemiantes. A hipoglicemia pode ocorrer durante tratamento com sulfoniluréias (ver item 9. Reações adversas). Alguns casos podem ser graves e prolongados. A hospitalização e a perfusão de glicose podem ser necessárias por alguns dias. Uma cuidadosa seleção dos pacientes, da dose utilizada, assim como de informações suficientes sobre o paciente são necessárias para reduzir o risco de hipoglicemia.

A hipoglicemia é favorecida pelos seguintes fatores:

- recusa ou incapacidade do paciente em cooperar (principalmente pacientes idosos);
- alimentação inadequada, horários de refeições irregulares, falta de uma das refeições, períodos de jejum ou mudança de dieta;
- desequilíbrio entre exercício físico e ingestão de carboidratos;
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática grave;
- superdosagem de DIAMICRON® MR;
- algumas disfunções endócrinas: disfunções relativas à tireóide, insuficiências hipofisária e adrenal;
- administração concomitante de outros medicamentos (ver item 6).

Insuficiência Renal e Hepática:

A farmacocinética e/ou farmacodinâmica da gliclazida pode ser alterada em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal grave. Um episódio de hipoglicemia ocorrido nesses pacientes pode ser prolongado, então uma administração apropriada deve ser iniciada.

Informações ao paciente:

Os riscos de hipoglicemia, seus sintomas (vide item 9), tratamento e qualquer condição de pré-disposição devem ser explicados ao paciente e sua família.

O paciente deve ser particularmente informado sobre a importância de seguir uma dieta alimentar, praticar exercícios regularmente e monitorar regularmente os níveis de açúcar sanguíneos.

Desequilíbrio glicêmico: o balanço da glicose sanguínea em pacientes tratados com um antidiabético oral pode ser afetado por algum dos seguintes eventos: febre, trauma, infecção ou cirurgia.

Em alguns casos poderá ser necessário recorrer à insulina.

A eficácia hipoglicêmica de qualquer antidiabético oral, incluindo a gliclazida, pode ser atenuada ao longo do tempo em muitos pacientes: isto pode estar ligado a progressão da severidade da diabetes, ou redução da resposta ao tratamento. Este fenômeno é conhecido como uma insuficiência secundária e deve ser diferenciado de uma insuficiência primária, na qual o medicamento é ineficaz desde as primeiras administrações. A possibilidade de ajuste da dose e a supervisão da dieta alimentar devem ser considerados antes de classificar o paciente como uma insuficiência secundária.

Testes laboratoriais:

Recomenda-se medir os níveis de hemoglobina glicada (ou níveis de glicose em jejum) para avaliar o controle de glicose no sangue. Um automonitoramento da glicose sanguínea também pode ser conduzido.

Medicamentos da classe das sulfoniluréias podem causar anemia hemolítica em pacientes que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Uma vez que a gliclazida pertence a essa classe, precauções devem ser tomadas em pacientes com deficiência da G6PD e um tratamento com outra classe terapêutica que não as sulfoniluréias deve ser considerado.

Condução de veículos e utilização de equipamentos:

DIAMICRON® MR (gliclazida) não possui nenhuma interferência conhecida na habilidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, os pacientes deverão ser alertados sobre os sintomas da hipoglicemia e deverão ser cautelosos quando dirigirem veículos ou operarem equipamentos, especialmente no início do tratamento.

Gravidez:

Não existem dados clínicos sobre o uso de gliclazida em mulheres grávidas e existem poucos dados sobre outras sulfoniluréias. Em animais, a gliclazida não é teratogênica.

Um controle do diabetes deve ser realizado antes da gravidez a fim de reduzir o risco de má formação congênitas causadas pelo diabetes não controlado.

Os agentes hipoglicemiantes orais não devem ser usados durante a gravidez e, por isso, a insulina constitui o tratamento de escolha do diabetes neste caso. A substituição da terapia hipoglicemiante oral por insulina é recomendada desde o momento que a gravidez é planejada ou assim que a gravidez for descoberta.

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

Lactação:

Não existem dados clínicos disponíveis sobre a excreção da gliclazida ou de seus metabólitos no leite materno. Levando em consideração o risco de hipoglicemia neonatal, esse medicamento é contraindicado durante a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

1) Produtos que podem aumentar o risco de hipoglicemia

Associação contraindicada:

- Miconazol (via sistêmica, gel para uso oral): aumento do efeito hipoglicemiante com possibilidade de ocorrência de sintomas hipoglicêmicos, ou até mesmo coma;

Associações não recomendadas:

- Fenilbutazona (via sistêmica): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias (deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas e/ou diminuição de sua eliminação).

Deve-se administrar preferencialmente outro agente antiinflamatório; senão, advertir o paciente e enfatizar a importância do automonitoramento: se necessário, ajustar a dose de DIAMICRON® MR durante e após o tratamento com o antiinflamatório.

- Álcool: aumento da reação hipoglicêmica (por inibição de mecanismos compensatórios) podendo potencializar a ocorrência de coma hipoglicêmico.

Deve-se evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

Associações que requerem precauções especiais:

A potencialização do efeito da diminuição da glicose no sangue, em alguns casos, pode causar hipoglicemia em caso de tratamento concomitante com os seguintes fármacos: outros antidiabéticos (insulina, acarbose, metformina, tiazolidinediona, inibidores da dipeptil peptidase-4, receptores agonistas GLP-1), betabloqueadores, fluconazol, inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas do receptor H2, IMAO, sulfonamidas, claritromicina e antiinflamatórios não-esteroidais.

2) Produtos que podem aumentar os níveis de glicose no sangue

Associação não recomendada:

- Danazol: efeito diabetogênico do danazol

Se a combinação for inevitável, advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis de glicose no sangue e urina. Pode ser necessário ajustar a dose do antidiabético durante e após o tratamento com danazol.

Associações que requerem precauções especiais:

- Clorpromazina (neurolepticos): em altas doses (acima de 100 mg/dia de clorpromazina) aumentam os níveis de glicose no sangue (diminuição da liberação de insulina).

Advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis sanguíneos de glicose e, se necessário, ajustar a dose do agente antidiabético durante o tratamento com o neuroleptico e após ele ser descontinuado.

- Glicocorticóides (vias sistêmica e local: preparações intra-articular, cutânea e retal) e tetracosactrina: aumentam os níveis sanguíneos de glicose com possível cetose (diminuição da tolerância aos carboidratos causada por glicocorticóides).

Advertir o paciente e enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose, particularmente no início do tratamento. Se necessário, ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com os glicocorticóides e após eles serem descontinuados.

- Ritodrina, salbutamol, terbutalina: (via intravenosa)

Aumento dos níveis sanguíneos de glicose pelos agonistas beta-2.

Enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose. Se necessário, mudar para tratamento com insulina.

3) Associações que devem ser consideradas:

- Anticoagulantes (warfarina...)

Sulfoniluréias podem potencializar o efeito anticoagulante durante o tratamento concomitante. Pode ser necessário ajustar a dose do anticoagulante.


7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

Número do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem.

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

DIAMICRON® MR é apresentado sob a forma de comprimidos oblongos de cor branca, sem odor, gravados "DIA 30" em uma face e  na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento apenas deve ser utilizado em adultos.

A dose diária pode variar de 1 a 4 comprimidos ao dia, isto é, de 30 a 120 mg em uma única tomada por via oral no café da manhã.

Recomenda-se engolir os comprimidos inteiros com um copo de água.

Se uma dose for esquecida, a dose seguinte não deve ser aumentada.

Como para todos os medicamentos hipoglicemiantes, a dose deverá ser ajustada conforme a resposta metabólica individual de cada paciente (glicemia, HbA1c).

Dose inicial:

A dose inicial recomendada de DIAMICRON® MR é de 1 comprimido (30 mg) ao dia.

Se os níveis sanguíneos de glicose estiverem satisfatórios, esta dosagem pode ser adotada como tratamento de manutenção;

Se os níveis sanguíneos de glicose não estiverem adequadamente controlados, a dosagem poderá ser aumentada sucessivamente para 60, 90 ou 120 mg por dia, respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuam após 2 semanas de tratamento. Nesse caso, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento.

A dose diária máxima recomendada é de 120 mg.

Substituição de outro antidiabético oral por DIAMICRON® MR:

DIAMICRON® MR pode substituir um outro tratamento antidiabético oral.

Neste caso, a dosagem e a meia-vida do antidiabético anterior devem ser levadas em consideração no momento da substituição.

A substituição geralmente é realizada sem qualquer período de transição, preferencialmente começando com uma dose de 30 mg. A dosagem deve ser adaptada de acordo com a resposta glicêmica de cada paciente, como descrito acima.

No caso de substituição de uma sulfoniluréia com meia-vida prolongada, pode ser necessária uma janela terapêutica de alguns dias para evitar o efeito aditivo dos dois medicamentos, que pode causar uma hipoglicemia. Durante esta substituição, recomenda-se seguir o mesmo procedimento utilizado no início do tratamento com DIAMICRON® MR, ou seja, iniciar o tratamento com uma dose de 30 mg por dia e, se necessário, a dose poderá ser ajustada sempre em incrementos de 30 mg (até uma dose máxima diária de 120 mg), de acordo com a resposta metabólica.

Associação com outros antidiabéticos orais:

DIAMICRON® MR pode ser associado às biguanidas, aos inibidores da alfa-glucosidase ou à insulina.

Em pacientes que não estão adequadamente controlados com DIAMICRON® MR, pode-se iniciar uma terapia concomitante com insulina sob estreita supervisão médica.

Em pacientes acima de 65 anos:

DIAMICRON® MR deve ser prescrito utilizando o mesmo regime terapêutico adotado para pacientes com menos de 65 anos.

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada:

O regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que para os pacientes com função renal normal, sob monitoramento cauteloso. Esses dados foram confirmados nos estudos clínicos.

Em pacientes com risco de hipoglicemia:

- estados de subnutrição ou alimentação deficiente;
- patologias endócrinas graves ou precariamente compensadas (insuficiência pré-hipofisária, hipotireoidismo, insuficiência adrenocorticotrófica);
- interrupção de uma terapia prolongada e/ou alta dosagem de corticóides;
- doença vascular grave (doença coronariana grave, obstrução grave das carótidas, doença vascular difusa).

Recomenda-se iniciar o tratamento sistematicamente com a dose mínima de 30 mg por dia.

Não existem dados ou estudos clínicos realizados em crianças.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De acordo com a experiência clínica com gliclazida, os efeitos indesejáveis a seguir foram reportados:

Hipoglicemia

Assim como outras sulfoniluréias, o tratamento com DIAMICRON® MR pode levar a ocorrência de hipoglicemia, em particular, se as refeições forem puladas ou realizadas em intervalos irregulares.

Os possíveis sintomas são: dor de cabeça, fome intensa, náusea, vômito, cansaço, distúrbios do sono, agitação, agressividade, diminuição da capacidade de concentração e atenção, reações lentas, depressão, confusão, distúrbios da visão e da fala, afasia, tremores, parestias, desordens sensoriais, tonteira, sensação de impotência, perda do autocontrole, delírio, convulsões, respiração dificultada, bradicardia, sonolência, perda da consciência e até mesmo coma, possivelmente fatal.

Também podem ser observados sinais de disfunção adrenérgica como: transpiração, pele fria e úmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão arterial, palpitações, angina pectoris e arritmia cardíaca.

Esses sintomas geralmente desaparecem após ingestão de carboidratos (glicose). Entretanto, os adoçantes artificiais não apresentam nenhum efeito. Experiências realizadas com outras sulfoniluréias demonstraram que, apesar destas medidas serem eficazes inicialmente, pode haver reincidência da hipoglicemia.

No caso de hipoglicemia grave ou prolongada, mesmo que seja temporariamente controlada pela ingestão de açúcar, pode ser necessário um acompanhamento médico imediato e até mesmo hospitalização do paciente.

Distúrbios gastrointestinais, tais como dor abdominal, náusea, vômito, dispepsia, diarreia e constipação foram relatados: esses distúrbios podem ser evitados ou reduzidos se a administração de DIAMICRON® MR for feita no horário do café da manhã.

Os efeitos indesejáveis listados a seguir foram mais raramente relatados:

- reações cutâneas e subcutâneas: erupção da pele, prurido, urticária, angiodema, eritema, erupção maculopapular, reações bolhosas (como síndrome Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica)
- distúrbios sanguíneos e linfáticos: alterações hematológicas são raras. Elas podem incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Essas alterações são geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento.
- distúrbios hepatobiliares: aumento nos níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite (casos isolados). Interromper o tratamento se ocorrer icterícia colestática.

De um modo geral, esses sintomas desaparecem quando o tratamento é interrompido.

- distúrbios visuais: distúrbios visuais transitórios devido a mudanças nos níveis sanguíneos de glicose podem ocorrer principalmente no início do tratamento.

Efeitos de classe:

Assim como outras sulfoniluréias, os eventos adversos a seguir foram observados: casos de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia por vasculite alérgica, hiponatremia, aumento nos níveis das enzimas hepáticas e até mesmo prejuízo da função hepática (colestase e icterícia) e hepatite que regrediram com a interrupção do tratamento com sulfoniluréia ou leva a uma insuficiência hepática com ameaça de vida ao paciente em casos isolados.

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

10. SUPERDOSE

Uma superdosagem de sulfoniluréias pode causar hipoglicemia.

Os sintomas moderados da hipoglicemia, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser corrigidos com a administração de carboidratos, com um ajuste da posologia do medicamento e/ou uma adequação da dieta. Um monitoramento cuidadoso deve ser mantido pelo médico até que o paciente esteja fora de perigo.

Reações hipoglicêmicas graves, com ocorrência de coma, convulsões ou outros distúrbios neurológicos são possíveis e devem ser tratadas como emergência médica, requerendo a imediata hospitalização do paciente.

Se for diagnosticado ou suspeitado coma hipoglicêmico, deve ser imediatamente administrado no paciente uma injeção intravenosa com 50 mL de solução de glicose concentrada (20 a 30%). Este procedimento deve ser seguido por uma perfusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (10%) a uma velocidade necessária para manter os níveis sanguíneos de glicose acima de 1 g/L.

Um monitoramento cuidadoso do paciente deve ser conduzido pelo médico e intensificado se necessário, dependendo do estado do paciente.

Devido a forte ligação da gliclazida às proteínas, a diálise não tem utilidade para esses pacientes.

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

DIZERES LEGAIS

MS 1.1278.0004

Farmacêutico Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Fabricado por: Laborvida Laboratórios Farmacêuticos Ltda
Rua Gravataí, nº 16/24 – Jacaré – 20975-030 - Rio de Janeiro - RJ

Registrado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda
Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - 22775-113
Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira
C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76
Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2013



Diamicron[®] MR 60mg

Comprimidos de Liberação Prolongada

**Registrado e Fabricado por: Laboratórios
Servier do Brasil Ltda.**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR 60 mg
gliclazida

APRESENTAÇÕES:

Caixas contendo 15, 30 ou 60 comprimidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

gliclazida 60 mg.
excipientes q.s.p 1 comprimido.

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, estearato de magnésio, maltodextrina, dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

DIAMICRON® MR 60 mg é indicado no tratamento do:

- diabetes não insulino-dependente;
- diabetes no obeso;
- diabetes no idoso;
- diabetes com complicações vasculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os benefícios clínicos da gliclazida no tratamento do diabetes foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado.

O estudo ADVANCE avaliou os benefícios no controle intensivo da hemoglobina glicada em 11140 pacientes com diabetes Tipo II, divididos em grupo de controle padrão e grupo de controle intensivo, tratados com DIAMICRON® MR. Após uma média de cinco anos de acompanhamento dos pacientes, a média de hemoglobina glicada foi menor no grupo intensivo (6,5%) do que no grupo padrão (7,3%). O controle intensivo com DIAMICRON® MR reduziu a incidência de eventos microvasculares e macrovasculares combinados (18,1% vs. 20,0% no controle padrão; 95% de intervalo de confiança [CI], 0,82 a 0,98, P=0,01), reduziu a incidência de eventos microvasculares (9,4% vs. 10,9%, 95% CI, 0,77 a 0,97; P=0,01), basicamente pela redução de incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%, 0,66 a 0,93, P=0,006).

Referência Bibliográfica: ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Um estudo retrospectivo foi conduzido comparando gliclazida com glibenclamida quanto ao intervalo de tempo para início da insulinização em pacientes com diabetes tipo II. Devido ao possível efeito protetor para células beta promovido pela gliclazida, o período para início de tratamento insulínico, a partir do diagnóstico de diabetes tipo II e seu tratamento, foi significativo mais longo no grupo tratado com gliclazida do que no grupo glibenclamida (P<0,001).

Referência Bibliográfica: Satoh, et al: Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Research and Clinical Practice (2005).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Gliclazida é uma sulfoniluréia, um antidiabético oral, resultado do enxerto de um anel heterocíclico nitrogenado, através de ligação endocíclica ao grupamento sulfoniluréia, diferente, portanto, das outras sulfoniluréias.

Gliclazida reduz os níveis sanguíneos de glicose por estimulação da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans. O aumento de insulina pós-prandial e a secreção de peptídeo C persistem após 2 anos de tratamento.

Além destas propriedades metabólicas, a gliclazida possui propriedades hemovasculares.

Efeitos na liberação da insulina:

No diabético tipo 2, em resposta a glicose, a gliclazida restaura o pico inicial de secreção da insulina na presença de glicose e aumenta a segunda fase de secreção de insulina. Um aumento significativo na resposta da insulina é observado após uma refeição ou uma ingestão de glicose.

Propriedades hemovasculares:

Gliclazida reduz as microtromboses através de dois mecanismos que podem estar envolvidos em complicações do diabetes:

- inibição parcial da adesão e agregação plaquetária, assim como diminuição dos marcadores de ativação plaquetária (beta-tromboglobulina, tromboxano B₂),
- ação na atividade fibrinolítica do endotélio vascular com aumento da atividade do t-PA.

Propriedades Farmacocinéticas:

Após a administração oral de gliclazida, as concentrações plasmáticas aumentam progressivamente até a 6ª hora, evoluindo para a forma de platô entre a 6ª e a 12ª hora. As variações intra-individuais são fracas.

A absorção da gliclazida é completa. A tomada conjunta com as refeições não modifica a velocidade e a taxa de absorção.

Até um máximo de 120 mg a relação entre a dose administrada e a área sob a curva das concentrações em função do tempo é linear (AUC).

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%.

A gliclazida é metabolizada principalmente ao nível hepático e sua excreção é essencialmente urinária, com menos de 1% sendo encontrada sob forma inalterada na urina. Nenhum metabólito ativo foi detectado no plasma.

A meia-vida de eliminação da gliclazida encontra-se entre 12 e 20 horas.

O volume de distribuição é de aproximadamente 30 litros.

No paciente idoso não ocorre qualquer modificação clinicamente significativa dos parâmetros farmacocinéticos.

A tomada única diária de DIAMICRON® MR 60mg permite a manutenção de uma concentração plasmática eficaz da gliclazida durante 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados pré-clínicos, baseados na toxicidade e genotoxicidade de doses repetidas, não demonstraram qualquer risco para os seres humanos. Nenhum estudo de carcinogenicidade de longo prazo foi realizado.

Não foram relatados efeitos teratogênicos em animais; apenas foi observada uma redução no peso corporal do feto de animais que receberam doses 25 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas para o homem.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

DIAMICRON® MR 60mg está contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade à gliclazida, ou a outras sulfoniluréias ou sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes utilizados, listados no item composição do produto.
- diabetes tipo 1;
- pré-coma e coma diabético, cetoacidose diabética;
- insuficiência renal ou hepática graves: nesses casos, recomenda-se o uso da insulina;
- tratamento com miconazol (vide item 6);
- durante a amamentação (vide item 5);.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipoglicemia:

Este tratamento somente deve ser prescrito se o paciente se alimenta regularmente (incluindo café da manhã). É importante ter uma ingestão regular de carboidratos devido ao maior risco de hipoglicemia se as refeições forem feitas fora dos horários, em casos de dieta inadequada ou se a dieta contém um balanço inadequado de carboidratos. A hipoglicemia é mais provável de ocorrer em pacientes que seguem uma dieta hipocalórica, após esforço importante ou prolongado, após o consumo de álcool ou durante a administração de uma combinação de hipoglicemiantes.

Hipoglicemia pode ocorrer durante tratamento com sulfoniluréias (vide item 9).

Alguns casos podem ser graves e prolongados. A hospitalização e a perfusão de glicose podem ser necessárias por alguns dias.

Uma cuidadosa seleção dos pacientes, da dose utilizada, assim como de informações suficientes sobre o paciente são necessários para reduzir o risco de hipoglicemia.

A hipoglicemia é favorecida pelos seguintes fatores:

- recusa ou incapacidade do paciente em cooperar (principalmente pacientes idosos);
- alimentação inadequada, horários de refeições irregulares, falta de uma das refeições, períodos de jejum ou mudança de dieta;
- desequilíbrio entre exercício físico e ingestão de carboidratos;
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática grave;
- superdosagem de DIAMICRON® MR 60mg;
- algumas disfunções endócrinas: disfunções relativas à tireóide, insuficiências hipofisária e adrenal;
- administração concomitante de outros medicamentos (ver item 6).

Insuficiências renal e hepática:

A farmacocinética e/ou farmacodinâmica da gliclazida pode ser modificada em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal graves. Nesses pacientes, os episódios de hipoglicemia podem ser prolongados, então um gerenciamento adequado deve ser iniciado.

Informações ao paciente:

Os riscos de hipoglicemia, seus sintomas (vide item 9), tratamento e qualquer condição de pré-disposição devem ser explicados ao paciente e sua família.

O paciente deve ser particularmente informado sobre a importância de seguir uma dieta alimentar, praticar exercícios regularmente e monitorar regularmente os níveis de açúcar sanguíneos.

Desequilíbrio glicêmico: o balanço da glicose sanguínea em pacientes tratados com um antidiabético oral pode ser afetado por algum dos seguintes eventos: febre, trauma, infecção ou cirurgia.

Em alguns casos poderá ser necessário recorrer à insulina.

A eficácia hipoglicêmica de qualquer antidiabético oral, incluindo a gliclazida, pode ser atenuada ao longo do tempo em muitos pacientes: isto pode estar ligado a progressão da severidade da diabetes, ou redução da resposta ao tratamento. Este fenômeno é conhecido como uma insuficiência secundária e deve ser diferenciado de uma insuficiência primária, na qual o medicamento é ineficaz desde as primeiras administrações. A possibilidade de ajuste da dose e a supervisão da dieta alimentar devem ser considerados antes de classificar o paciente como uma insuficiência secundária.

Testes laboratoriais:

Recomenda-se medir os níveis de hemoglobina glicada (ou níveis de glicose em jejum) para avaliar o controle de glicose no sangue. Um automonitoramento da glicose sanguínea também pode ser conduzido.

Medicamentos da classe das sulfoniluréias podem causar anemia hemolítica em pacientes que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Uma vez que a gliclazida pertence a essa classe, precauções devem ser tomadas em pacientes com deficiência da G6PD e um tratamento com outra classe terapêutica que não as sulfoniluréias deve ser considerado.

Excipientes: DIAMICRON® MR 60mg não deve ser administrado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção da glicose-galactose.

Condução de veículos e utilização de equipamentos:

DIAMICRON® MR 60mg (glicazida) não possui nenhuma interferência conhecida na habilidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, os pacientes deverão ser alertados sobre os sintomas da hipoglicemia e deverão ser cautelosos quando dirigirem veículos ou operarem equipamentos, especialmente no início do tratamento.

Gravidez:

Não existem dados clínicos sobre o uso de DIAMICRON® MR 60 mg durante a gravidez e os dados disponíveis com outras sulfoniluréias são insuficientes. Em animais, a gliclazida não é teratogênica.

Um controle do diabetes deve ser realizado antes da gravidez a fim de reduzir o risco de má formações congênitas causadas pelo diabetes não controlado.

Os antidiabéticos orais não devem ser usados durante a gravidez e, por isso, a insulina constitui o tratamento de escolha do diabetes neste caso. A substituição de um antidiabético oral pela insulina é recomendada desde o momento que a gravidez é planejada ou assim que a gravidez for descoberta.

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

Lactação

Não existem dados clínicos sobre a excreção da gliclazida ou de seus metabólitos no leite materno. Levando em consideração o risco de hipoglicemia neonatal, esse medicamento é contraindicado durante a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

1) Produtos que podem aumentar o risco de hipoglicemia

Associação contraindicada:

- Miconazol (via sistêmica, gel para uso oral): aumento do efeito hipoglicemiante com possibilidade de ocorrência de sintomas hipoglicêmicos, ou até mesmo coma;

Associações não recomendadas:

- Fenilbutazona (via sistêmica): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias (deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas e/ou diminuição de sua eliminação).

Deve-se administrar preferencialmente outro agente antiinflamatório; senão, advertir o paciente e enfatizar a importância do automonitoramento: se necessário, ajustar a dose de DIAMICRON® MR 60mg durante e após o tratamento com o antiinflamatório.

- Álcool: aumento da reação hipoglicêmica (por inibição de mecanismos compensatórios) podendo potencializar a ocorrência de coma hipoglicêmico. Deve-se evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

Associações que requerem precauções especiais:

A potencialização do efeito da diminuição da glicose no sangue, em alguns casos, pode causar hipoglicemia em caso de tratamento concomitante com os seguintes fármacos: outros antidiabéticos (insulina, acarbose, , metformina, tiazolidinediona, inibidores da dipeptidil peptidase-4, receptores agonistas GLP-1), betabloqueadores, fluconazol, inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas do receptor H2, IMAO, sulfonamidas, claritromicina e anti-inflamatórios não-esteroidais.

2) Produtos que podem aumentar os níveis de glicose no sangue

Associação não recomendada:

- Danazol: efeito diabetogênico do danazol

Se a combinação for inevitável, advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis de glicose no sangue e urina. Pode ser necessário ajustar a dose do antidiabético durante e após o tratamento com danazol.

Associações que requerem precauções especiais:

- Clorpromazina (neurolépticos): em altas doses (acima de 100 mg/dia de clorpromazina) aumentam os níveis de glicose no sangue (diminuição da liberação de insulina).

Advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis sanguíneos de glicose e, se necessário, ajustar a dose do agente antidiabético durante o tratamento com o neuroléptico e após ele ser descontinuado.

- Glicocorticóides (vias sistêmica e local: preparações intra-articular, cutânea e retal) e tetracosactrina: aumentam os níveis sanguíneos de glicose com possível cetose (diminuição da tolerância aos carboidratos causada por glicocorticóides).

Advertir o paciente e enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose, particularmente no início do tratamento. Se necessário, ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com os glicocorticóides e após eles serem descontinuados.

- Ritodrina, salbutamol, terbutalina: (via intravenosa)

Aumento dos níveis sanguíneos de glicose pelos agonistas beta-2.

Enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose. Se necessário, mudar para tratamento com insulina.

3) Associações que devem ser consideradas:

- Anticoagulantes (warfarina...)

Sulfoniluréias podem potencializar o efeito anticoagulante durante o tratamento concomitante. Pode ser necessário ajustar a dose do anticoagulante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR 60mg deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

DIAMICRON® MR 60 mg é apresentado sob a forma de comprimidos oblongos de cor branca, sulcados, sem odor, gravados "DIA 60" em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento apenas deve ser utilizado em adultos.

A dose diária de DIAMICRON® MR 60MG pode variar de meio comprimido a dois comprimidos ao dia, isto é, de 30 a 120 mg em uma única tomada por via oral no café da manhã.

Recomenda-se engolir os comprimidos inteiros com um copo de água.

Se uma dose for esquecida, a dose seguinte não deve ser aumentada.

Como para todos os medicamentos hipoglicemiantes, a dose deverá ser ajustada conforme a resposta metabólica individual de cada paciente (glicemia, HbA1c).

Dose inicial:

A dose inicial recomendada é de 30mg ao dia (metade de um comprimido de DIAMICRON® MR 60mg). Se os níveis sanguíneos de glicose estiverem satisfatórios, esta dosagem pode ser adotada como tratamento de manutenção. Se os níveis sanguíneos de glicose não estiverem adequadamente controlados, a dosagem poderá ser aumentada sucessivamente para 60, 90 ou 120 mg ao dia, respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuam após 2 semanas de tratamento. Nesse caso, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento.

A dose diária máxima recomendada é de 120 mg.

Um comprimido de DIAMICRON® MR 60mg é equivalente a dois comprimidos de DIAMICRON® MR 30mg. A possibilidade de partir o comprimido de DIAMICRON® MR 60mg permite a flexibilidade da dose a ser alcançada.

Substituição de outro antidiabético oral por DIAMICRON® MR 60 mg:

DIAMICRON® MR 60 mg pode substituir um outro tratamento antidiabético oral.

Neste caso, a dosagem e a meia-vida do antidiabético anterior devem ser levadas em consideração no momento da substituição.

A substituição geralmente é realizada sem qualquer período de transição, preferencialmente começando com uma dose de 30 mg. A dosagem deve ser adaptada de acordo com a resposta glicêmica de cada paciente, como descrito acima.

No caso de substituição de uma sulfoniluréia com meia-vida prolongada, pode ser necessária uma janela terapêutica de alguns dias para evitar o efeito aditivo dos dois medicamentos, que pode causar uma hipoglicemia. Durante esta substituição, recomenda-se seguir o mesmo procedimento utilizado no início do tratamento com DIAMICRON® MR 60 mg, ou seja, iniciar o tratamento com uma dose de 30 mg por dia e, se necessário, a dose poderá ser ajustada sempre em incrementos de 30 mg (até uma dose máxima diária de 120 mg), de acordo com a resposta metabólica.

Associação com outros antidiabéticos orais:

DIAMICRON® MR 60 mg pode ser associado às biguanidas, aos inibidores da alfa-glucosidase ou à insulina.

Em pacientes que não estão adequadamente controlados com DIAMICRON® MR 60 mg, pode-se iniciar uma terapia concomitante com insulina sob estreita supervisão médica.

Em pacientes acima de 65 anos:

DIAMICRON® MR (gliclazida) deve ser prescrito utilizando o mesmo critério terapêutico adotado para pacientes com menos de 65 anos.

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada:

O regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que para os pacientes com função renal normal, sob monitoramento cauteloso. Esses dados foram confirmados em estudos clínicos.

Em pacientes com risco de hipoglicemia:

- estados de subnutrição ou alimentação deficiente;
- patologias endócrinas graves ou precariamente compensadas (hipopituitarismo, hipotireoidismo, insuficiência adrenocorticotrófica);
- interrupção de uma terapia prolongada e/ou alta dosagem de corticóides;
- doença vascular grave (doença coronariana grave, obstrução grave das carótidas, doença vascular difusa).

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dose mínima de 30 mg por dia.

Não existem dados ou estudos clínicos realizados em crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De acordo com a experiência clínica com gliclazida os efeitos indesejáveis a seguir foram reportados .

Hipoglicemia

Assim como outras sulfoniluréias, o tratamento com DIAMICRON® MR 60mg pode levar a ocorrência de hipoglicemia, em particular, se as refeições forem puladas ou realizadas em intervalos irregulares.

Os possíveis sintomas são: dor de cabeça, fome intensa, náusea, vômito, cansaço, distúrbios do sono, agitação, agressividade, diminuição da capacidade de concentração e atenção, reações lentas, depressão, confusão, distúrbios da visão e da fala, afasia, tremores, parestias, desordens sensoriais, tonteira, sensação de impotência, perda do autocontrole, delírio, convulsões, respiração dificultada, bradicardia, sonolência, perda da consciência e até mesmo coma, possivelmente fatal.

Também podem ser observados sinais de disfunção adrenérgica como: transpiração, pele fria e úmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão arterial, palpitações, angina pectoris e arritmia cardíaca.

Esses sintomas geralmente desaparecem após ingestão de carboidratos (glicose). Entretanto, os adoçantes artificiais não apresentam nenhum efeito. Experiências realizadas com outras sulfoniluréias demonstraram que, apesar destas medidas serem eficazes inicialmente, pode haver reincidência da hipoglicemia.

No caso de hipoglicemia grave ou prolongada, mesmo que seja temporariamente controlada pela ingestão de açúcar, pode ser necessário um acompanhamento médico imediato e até mesmo hospitalização do paciente.

Distúrbios gastrointestinais, tais como dor abdominal, náusea, vômito, dispepsia, diarreia e constipação foram relatados: esses distúrbios podem ser evitados ou reduzidos se a administração de DIAMICRON® MR 60mg for feita no horário do café da manhã.

Os efeitos indesejáveis listados a seguir foram mais raramente relatados:

- reações cutâneas e subcutâneas: erupção da pele, prurido, urticária, angioedema eritema, erupção maculopapular, reações bolhosas (como Síndrome Stevens- Johnson e necrólise epidérmica tóxica)
 - distúrbios sanguíneos e linfáticos: alterações hematológicas são raras. Elas podem incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Essas alterações são geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento.
 - distúrbios hepatobiliares: aumento nos níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite (casos isolados). Interromper o tratamento se ocorrer icterícia colestática.
- Usualmente esses sintomas desaparecem quando o tratamento é interrompido.

- distúrbios visuais: distúrbios visuais transitórios devido a mudanças nos níveis sanguíneos de glicose podem ocorrer principalmente no início do tratamento.

Efeitos de classe:

Assim como outras sulfoniluréias, os eventos adversos a seguir foram observados: casos de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculite alérgica, hiponatremia, aumento nos níveis das enzimas hepáticas e até mesmo prejuízo da função hepática (colestase e icterícia) e hepatite que regrediram com a interrupção do tratamento com sulfoniluréia ou levaram a uma insuficiência hepática com ameaça de vida ao paciente em casos isolados.

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

10. SUPERDOSE

Uma superdosagem de sulfoniluréias pode causar hipoglicemia.

Os sintomas moderados da hipoglicemia, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser corrigidos com a administração de carboidratos, com um ajuste da posologia do medicamento e/ou uma adequação da dieta. Um monitoramento cuidadoso deve ser mantido pelo médico até que o paciente esteja fora de perigo.

Reações hipoglicêmicas graves, com ocorrência de coma, convulsões ou outros distúrbios neurológicos são possíveis e requerem a imediata hospitalização do paciente.

Se for diagnosticado ou suspeitado coma hipoglicêmico, deve ser imediatamente administrada no paciente uma injeção intravenosa com 50 mL de solução de glicose concentrada (20 a 30%). Este procedimento deve ser seguido por uma perfusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (10%) a uma velocidade necessária para manter os níveis sanguíneos de glicose acima de 1 g/L.

Os pacientes devem ser monitorados de perto e dependendo da condição do paciente após esse período, o médico irá decidir se um monitoramento adicional é necessário.

Devido a forte ligação da gliclazida às proteínas, a diálise não tem utilidade para esses pacientes.

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

DIZERES LEGAIS:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Farmacêutico Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350



Registrado e Fabricado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, nº 4211 - Jacarepaguá - 22775-113.

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/04/2013



Diamicron[®] MR 60mg

Comprimidos de Liberação Prolongada

**Fabricado por: Laboratoires Servier
Industrie.**

**Importado por: Laboratórios Servier do
Brasil Ltda.**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR 60 mg
gliclazida

APRESENTAÇÕES:

Caixas contendo 15, 30 ou 60 comprimidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

gliclazida 60 mg.
excipientes q.s.p 1 comprimido.

Excipientes: lactose monoidratada, hipromelose, estearato de magnésio, maltodextrina, dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

DIAMICRON® MR 60 mg é indicado no tratamento do:

- diabetes não insulino-dependente;
- diabetes no obeso;
- diabetes no idoso;
- diabetes com complicações vasculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os benefícios clínicos da gliclazida no tratamento do diabetes foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado.

O estudo ADVANCE avaliou os benefícios no controle intensivo da hemoglobina glicada em 11140 pacientes com diabetes Tipo II, divididos em grupo de controle padrão e grupo de controle intensivo, tratados com DIAMICRON® MR. Após uma média de cinco anos de acompanhamento dos pacientes, a média de hemoglobina glicada foi menor no grupo intensivo (6,5%) do que no grupo padrão (7,3%). O controle intensivo com DIAMICRON® MR reduziu a incidência de eventos microvasculares e macrovasculares combinados (18,1% vs. 20,0% no controle padrão; 95% de intervalo de confiança [CI], 0,82 a 0,98, P=0,01), reduziu a incidência de eventos microvasculares (9,4% vs. 10,9%, 95% CI, 0,77 a 0,97; P=0,01), basicamente pela redução de incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%, 0,66 a 0,93, P=0,006).

Referência Bibliográfica: ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.

Um estudo retrospectivo foi conduzido comparando gliclazida com glibenclamida quanto ao intervalo de tempo para início da insulinização em pacientes com diabetes tipo II. Devido ao possível efeito protetor para células beta promovido pela gliclazida, o período para início de tratamento insulínico, a partir do diagnóstico de diabetes tipo II e seu tratamento, foi significativo mais longo no grupo tratado com gliclazida do que no grupo glibenclamida (P<0,001).

Referência Bibliográfica: Satoh, et al: Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Research and Clinical Practice (2005).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Gliclazida é uma sulfoniluréia, um antidiabético oral, resultado do enxerto de um anel heterocíclico nitrogenado, através de ligação endocíclica ao grupamento sulfoniluréia, diferente, portanto, das outras sulfoniluréias.

Gliclazida reduz os níveis sanguíneos de glicose por estimulação da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans. O aumento de insulina pós-prandial e a secreção de peptídeo C persistem após 2 anos de tratamento.

Além destas propriedades metabólicas, a gliclazida possui propriedades hemovasculares.

Efeitos na liberação da insulina:

No diabético tipo 2, em resposta a glicose, a gliclazida restaura o pico inicial de secreção da insulina na presença de glicose e aumenta a segunda fase de secreção de insulina. Um aumento significativo na resposta da insulina é observado após uma refeição ou uma ingestão de glicose.

Propriedades hemovasculares:

Gliclazida reduz as microtrombozes através de dois mecanismos que podem estar envolvidos em complicações do diabetes:

- inibição parcial da adesão e agregação plaquetária, assim como diminuição dos marcadores de ativação plaquetária (beta-tromboglobulina, tromboxano B₂),
- ação na atividade fibrinolítica do endotélio vascular com aumento da atividade do t-PA.

Propriedades Farmacocinéticas:

Após a administração oral de gliclazida, as concentrações plasmáticas aumentam progressivamente até a 6ª hora, evoluindo para a forma de platô entre a 6ª e a 12ª hora. As variações intra-individuais são fracas.

A absorção da gliclazida é completa. A tomada conjunta com as refeições não modifica a velocidade e a taxa de absorção.

Até um máximo de 120 mg a relação entre a dose administrada e a área sob a curva das concentrações em função do tempo é linear (AUC).

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%.

A gliclazida é metabolizada principalmente ao nível hepático e sua excreção é essencialmente urinária, com menos de 1% sendo encontrada sob forma inalterada na urina. Nenhum metabólito ativo foi detectado no plasma.

A meia-vida de eliminação da gliclazida encontra-se entre 12 e 20 horas.

O volume de distribuição é de aproximadamente 30 litros.

No paciente idoso não ocorre qualquer modificação clinicamente significativa dos parâmetros farmacocinéticos.

A tomada única diária de DIAMICRON® MR 60mg permite a manutenção de uma concentração plasmática eficaz da gliclazida durante 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança

Dados pré-clínicos, baseados na toxicidade e genotoxicidade de doses repetidas, não demonstraram qualquer risco para os seres humanos. Nenhum estudo de carcinogenicidade de longo prazo foi realizado.

Não foram relatados efeitos teratogênicos em animais; apenas foi observada uma redução no peso corporal do feto de animais que receberam doses 25 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas para o homem.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

DIAMICRON® MR 60mg está contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade à gliclazida, ou a outras sulfoniluréias ou sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes utilizados, listados no item composição do produto.
- diabetes tipo 1;
- pré-coma e coma diabético, cetoacidose diabética;
- insuficiência renal ou hepática graves: nesses casos, recomenda-se o uso da insulina;
- tratamento com miconazol (vide item 6);
- durante a amamentação (vide item 5);.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipoglicemia:

Este tratamento somente deve ser prescrito se o paciente se alimenta regularmente (incluindo café da manhã). É importante ter uma ingestão regular de carboidratos devido ao maior risco de hipoglicemia se as refeições forem feitas fora dos horários, em casos de dieta inadequada ou se a dieta contém um balanço inadequado de carboidratos. A

hipoglicemia é mais provável de ocorrer em pacientes que seguem uma dieta hipocalórica, após esforço importante ou prolongado, após o consumo de álcool ou durante a administração de uma combinação de hipoglicemiantes.

Hipoglicemia pode ocorrer durante tratamento com sulfoniluréias (vide item 9).

Alguns casos podem ser graves e prolongados. A hospitalização e a perfusão de glicose podem ser necessárias por alguns dias.

Uma cuidadosa seleção dos pacientes, da dose utilizada, assim como de informações suficientes sobre o paciente são necessários para reduzir o risco de hipoglicemia.

A hipoglicemia é favorecida pelos seguintes fatores:

- recusa ou incapacidade do paciente em cooperar (principalmente pacientes idosos);
- alimentação inadequada, horários de refeições irregulares, falta de uma das refeições, períodos de jejum ou mudança de dieta;
- desequilíbrio entre exercício físico e ingestão de carboidratos;
- insuficiência renal;
- insuficiência hepática grave;
- superdosagem de DIAMICRON® MR 60mg;
- algumas disfunções endócrinas: disfunções relativas à tireóide, insuficiências hipofisária e adrenal;
- administração concomitante de outros medicamentos (ver item 6).

Insuficiências renal e hepática:

A farmacocinética e/ou farmacodinâmica da gliclazida pode ser modificada em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal graves. Nesses pacientes, os episódios de hipoglicemia podem ser prolongados, então um gerenciamento adequado deve ser iniciado.

Informações ao paciente:

Os riscos de hipoglicemia, seus sintomas (vide item 9), tratamento e qualquer condição de pré-disposição devem ser explicados ao paciente e sua família.

O paciente deve ser particularmente informado sobre a importância de seguir uma dieta alimentar, praticar exercícios regularmente e monitorar regularmente os níveis de açúcar sanguíneos.

Desequilíbrio glicêmico: o balanço da glicose sanguínea em pacientes tratados com um antidiabético oral pode ser afetado por algum dos seguintes eventos: febre, trauma, infecção ou cirurgia.

Em alguns casos poderá ser necessário recorrer à insulina.

A eficácia hipoglicêmica de qualquer antidiabético oral, incluindo a gliclazida, pode ser atenuada ao longo do tempo em muitos pacientes: isto pode estar ligado a progressão da severidade da diabetes, ou redução da resposta ao tratamento. Este fenômeno é conhecido como uma insuficiência secundária e deve ser diferenciado de uma insuficiência primária, na qual o medicamento é ineficaz desde as primeiras administrações. A possibilidade de ajuste da dose e a supervisão da dieta alimentar devem ser considerados antes de classificar o paciente como uma insuficiência secundária.

Testes laboratoriais:

Recomenda-se medir os níveis de hemoglobina glicada (ou níveis de glicose em jejum) para avaliar o controle de glicose no sangue. Um automonitoramento da glicose sanguínea também pode ser conduzido.

Medicamentos da classe das sulfoniluréias podem causar anemia hemolítica em pacientes que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD). Uma vez que a gliclazida pertence a essa classe, precauções devem ser tomadas em pacientes com deficiência da G6PD e um tratamento com outra classe terapêutica que não as sulfoniluréias deve ser considerado.

Excipientes: DIAMICRON® MR 60mg não deve ser administrado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção da glicose-galactose.

Condução de veículos e utilização de equipamentos:

DIAMICRON® MR 60mg (gliclazida) não possui nenhuma interferência conhecida na habilidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, os pacientes deverão ser alertados sobre os sintomas da hipoglicemia e deverão ser cautelosos quando dirigirem veículos ou operarem equipamentos, especialmente no início do tratamento.

Gravidez:

Não existem dados clínicos sobre o uso de DIAMICRON® MR 60 mg durante a gravidez e os dados disponíveis com outras sulfoniluréias são insuficientes. Em animais, a gliclazida não é teratogênica.

Um controle do diabetes deve ser realizado antes da gravidez a fim de reduzir o risco de má formações congênitas causadas pelo diabetes não controlado.

Os antidiabéticos orais não devem ser usados durante a gravidez e, por isso, a insulina constitui o tratamento de escolha do diabetes neste caso. A substituição de um antidiabético oral pela insulina é recomendada desde o momento que a gravidez é planejada ou assim que a gravidez for descoberta.

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

Lactação

Não existem dados clínicos sobre a excreção da gliclazida ou de seus metabólitos no leite materno. Levando em consideração o risco de hipoglicemia neonatal, esse medicamento é contraindicado durante a amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

1) Produtos que podem aumentar o risco de hipoglicemia

Associação contraindicada:

- Miconazol (via sistêmica, gel para uso oral): aumento do efeito hipoglicemiante com possibilidade de ocorrência de sintomas hipoglicêmicos, ou até mesmo coma;

Associações não recomendadas:

- Fenilbutazona (via sistêmica): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfoniluréias (deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas e/ou diminuição de sua eliminação).

Deve-se administrar preferencialmente outro agente antiinflamatório; senão, advertir o paciente e enfatizar a importância do automonitoramento: se necessário, ajustar a dose de DIAMICRON® MR 60mg durante e após o tratamento com o antiinflamatório.

- Álcool: aumento da reação hipoglicêmica (por inibição de mecanismos compensatórios) podendo potencializar a ocorrência de coma hipoglicêmico. Deve-se evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

Associações que requerem precauções especiais:

A potencialização do efeito da diminuição da glicose no sangue, em alguns casos, pode causar hipoglicemia em caso de tratamento concomitante com os seguintes fármacos: outros antidiabéticos (insulina, acarbose, , metformina, tiazolidinediona, inibidores da dipeptidil peptidase-4, receptores agonistas GLP-1), betabloqueadores, fluconazol, inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas do receptor H2, IMAO, sulfonamidas, claritromicina e anti-inflamatórios não-esteroidais.

2) Produtos que podem aumentar os níveis de glicose no sangue

Associação não recomendada:

- Danazol: efeito diabetogênico do danazol

Se a combinação for inevitável, advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis de glicose no sangue e urina. Pode ser necessário ajustar a dose do antidiabético durante e após o tratamento com danazol.

Associações que requerem precauções especiais:

- Clorpromazina (neurolépticos): em altas doses (acima de 100 mg/dia de clorpromazina) aumentam os níveis de glicose no sangue (diminuição da liberação de insulina).

Advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis sanguíneos de glicose e, se necessário, ajustar a dose do agente antidiabético durante o tratamento com o neuroléptico e após ele ser descontinuado.

- Glicocorticóides (vias sistêmica e local: preparações intra-articular, cutânea e retal) e tetracosactrina: aumentam os níveis sanguíneos de glicose com possível cetose (diminuição da tolerância aos carboidratos causada por glicocorticóides).

Advertir o paciente e enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose, particularmente no início do tratamento. Se necessário, ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com os glicocorticóides e após eles serem descontinuados.

- Ritodrina, salbutamol, terbutalina: (via intravenosa)

Aumento dos níveis sanguíneos de glicose pelos agonistas beta-2.

Enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose. Se necessário, mudar para tratamento com insulina.

3) Associações que devem ser consideradas:

- Anticoagulantes (warfarina...)

Sulfoniluréias podem potencializar o efeito anticoagulante durante o tratamento concomitante. Pode ser necessário ajustar a dose do anticoagulante.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DIAMICRON® MR 60mg deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

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

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

DIAMICRON® MR 60 mg é apresentado sob a forma de comprimidos oblongos de cor branca, sulcados, sem odor, gravados "DIA 60" em ambas as faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento apenas deve ser utilizado em adultos.

A dose diária de DIAMICRON® MR 60MG pode variar de meio comprimido a dois comprimidos ao dia, isto é, de 30 a 120 mg em uma única tomada por via oral no café da manhã.

Recomenda-se engolir os comprimidos inteiros com um copo de água.

Se uma dose for esquecida, a dose seguinte não deve ser aumentada.

Como para todos os medicamentos hipoglicemiantes, a dose deverá ser ajustada conforme a resposta metabólica individual de cada paciente (glicemia, HbA1c).

Dose inicial:

A dose inicial recomendada é de 30mg ao dia (metade de um comprimido de DIAMICRON® MR 60mg). Se os níveis sanguíneos de glicose estiverem satisfatórios, esta dosagem pode ser adotada como tratamento de manutenção.

Se os níveis sanguíneos de glicose não estiverem adequadamente controlados, a dosagem poderá ser aumentada sucessivamente para 60, 90 ou 120 mg ao dia, respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuam após 2 semanas de tratamento. Nesse caso, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento.

A dose diária máxima recomendada é de 120 mg.

Um comprimido de DIAMICRON® MR 60mg é equivalente a dois comprimidos de DIAMICRON® MR 30mg. A possibilidade de partir o comprimido de DIAMICRON® MR 60mg permite a flexibilidade da dose a ser alcançada.

Substituição de outro antidiabético oral por DIAMICRON® MR 60 mg:

DIAMICRON® MR 60 mg pode substituir um outro tratamento antidiabético oral.

Neste caso, a dosagem e a meia-vida do antidiabético anterior devem ser levadas em consideração no momento da substituição.

A substituição geralmente é realizada sem qualquer período de transição, preferencialmente começando com uma dose de 30 mg. A dosagem deve ser adaptada de acordo com a resposta glicêmica de cada paciente, como descrito acima.

No caso de substituição de uma sulfoniluréia com meia-vida prolongada, pode ser necessária uma janela terapêutica de alguns dias para evitar o efeito aditivo dos dois medicamentos, que pode causar uma hipoglicemia. Durante esta substituição, recomenda-se seguir o mesmo procedimento utilizado no início do tratamento com DIAMICRON® MR 60 mg, ou seja, iniciar o tratamento com uma dose de 30 mg por dia e, se necessário, a dose poderá ser ajustada sempre em incrementos de 30 mg (até uma dose máxima diária de 120 mg), de acordo com a resposta metabólica.

Associação com outros antidiabéticos orais:

DIAMICRON® MR 60 mg pode ser associado às biguanidas, aos inibidores da alfa-glucosidase ou à insulina.

Em pacientes que não estão adequadamente controlados com DIAMICRON® MR 60 mg, pode-se iniciar uma terapia concomitante com insulina sob estreita supervisão médica.

Em pacientes acima de 65 anos:

DIAMICRON® MR (gliclazida) deve ser prescrito utilizando o mesmo critério terapêutico adotado para pacientes com menos de 65 anos.

Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada:

O regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que para os pacientes com função renal normal, sob monitoramento cauteloso. Esses dados foram confirmados em estudos clínicos.

Em pacientes com risco de hipoglicemia:

- estados de subnutrição ou alimentação deficiente;
- patologias endócrinas graves ou precariamente compensadas (hipopituitarismo, hipotireoidismo, insuficiência adrenocorticotrófica);
- interrupção de uma terapia prolongada e/ou alta dosagem de corticóides;
- doença vascular grave (doença coronariana grave, obstrução grave das carótidas, doença vascular difusa).

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dose mínima de 30 mg por dia.

Não existem dados ou estudos clínicos realizados em crianças.

9. REAÇÕES ADVERSAS

De acordo com a experiência clínica com gliclazida os efeitos indesejáveis a seguir foram reportados .

Hipoglicemia

Assim como outras sulfoniluréias, o tratamento com DIAMICRON® MR 60mg pode levar a ocorrência de hipoglicemia, em particular, se as refeições forem puladas ou realizadas em intervalos irregulares.

Os possíveis sintomas são: dor de cabeça, fome intensa, náusea, vômito, cansaço, distúrbios do sono, agitação, agressividade, diminuição da capacidade de concentração e atenção, reações lentas, depressão, confusão, distúrbios da visão e da fala, afasia, tremores, parestias, desordens sensoriais, tonteira, sensação de impotência, perda do autocontrole, delírio, convulsões, respiração dificultada, bradicardia, sonolência, perda da consciência e até mesmo coma, possivelmente fatal.

Também podem ser observados sinais de disfunção adrenérgica como: transpiração, pele fria e úmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão arterial, palpitações, angina pectoris e arritmia cardíaca.

Esses sintomas geralmente desaparecem após ingestão de carboidratos (glicose). Entretanto, os adoçantes artificiais não apresentam nenhum efeito. Experiências realizadas com outras sulfoniluréias demonstraram que, apesar destas medidas serem eficazes inicialmente, pode haver reincidência da hipoglicemia.

No caso de hipoglicemia grave ou prolongada, mesmo que seja temporariamente controlada pela ingestão de açúcar, pode ser necessário um acompanhamento médico imediato e até mesmo hospitalização do paciente.

Distúrbios gastrintestinais, tais como dor abdominal, náusea, vômito, dispepsia, diarreia e constipação foram relatados: esses distúrbios podem ser evitados ou reduzidos se a administração de DIAMICRON® MR 60mg for feita no horário do café da manhã.

Os efeitos indesejáveis listados a seguir foram mais raramente relatados:

- reações cutâneas e subcutâneas: erupção da pele, prurido, urticária, angioedema eritema, erupção maculopapular, reações bolhosas (como Síndrome Stevens- Johnson e necrólise epidérmica tóxica)

- distúrbios sanguíneos e linfáticos: alterações hematológicas são raras. Elas podem incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Essas alterações são geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento.

- distúrbios hepatobiliares: aumento nos níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite (casos isolados). Interromper o tratamento se ocorrer icterícia colestática.

Usualmente esses sintomas desaparecem quando o tratamento é interrompido.

- distúrbios visuais: distúrbios visuais transitórios devido a mudanças nos níveis sanguíneos de glicose podem ocorrer principalmente no início do tratamento.

Efeitos de classe:

Assim como outras sulfoniluréias, os eventos adversos a seguir foram observados: casos de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculite alérgica, hiponatremia, aumento nos níveis das enzimas hepáticas e até mesmo prejuízo da função hepática (colestase e icterícia) e hepatite que regrediram com a interrupção do tratamento com sulfoniluréia ou levaram a uma insuficiência hepática com ameaça de vida ao paciente em casos isolados.

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

10. SUPERDOSE

Uma superdosagem de sulfoniluréias pode causar hipoglicemia.

Os sintomas moderados da hipoglicemia, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser corrigidos com a administração de carboidratos, com um ajuste da posologia do medicamento e/ou uma adequação da dieta. Um monitoramento cuidadoso deve ser mantido pelo médico até que o paciente esteja fora de perigo.

Reações hipoglicêmicas graves, com ocorrência de coma, convulsões ou outros distúrbios neurológicos são possíveis e requerem a imediata hospitalização do paciente.

Se for diagnosticado ou suspeitado coma hipoglicêmico, deve ser imediatamente administrada no paciente uma injeção intravenosa com 50 mL de solução de glicose concentrada (20 a 30%). Este procedimento deve ser seguido por uma perfusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (10%) a uma velocidade necessária para manter os níveis sanguíneos de glicose acima de 1 g/L.

Os pacientes devem ser monitorados de perto e dependendo da condição do paciente após esse período, o médico irá decidir se um monitoramento adicional é necessário.

Devido a forte ligação da gliclazida às proteínas, a diálise não tem utilidade para esses pacientes.

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

DIZERES LEGAIS:

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.1278. 0004

Farmacêutico Responsável: Patrícia Kasesky de Avellar - CRF-RJ n.º 6350



Fabricado por: Les Laboratoires Servier Industrie- 45520 Gidy- França

Importado por: Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, nº. 4211 - Jacarepaguá - 22775-113.

Rio de Janeiro - RJ - Indústria Brasileira

C.N.P.J. 42.374.207 / 0001 – 76

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 - 7033431

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0287129/13-7	Inclusão inicial de texto de bula						VP / VPS	30 MG COM LIB MOD OR CR BL AL PLAS TRANS X 15 30 MG COM LIB MOD OR CR BL AL PLAS TRANS X 30 30 MG COM LIB MOD OR CR BL AL PLAS TRANS X 60 60 MG COM LIB PROL OR CT BL AL PLAS TRANSP X 15 60 MG COM LIB PROL OR CT BL AL PLAS TRANSP X 30 60 MG COM LIB PROL OR CT BL AL PLAS TRANSP X 60
30/06/2014		Notificação de Alteração de texto de bula					Dizeres Legais	VP /VPS	60 MG COM LIB PROL OR CT BL AL PLAS TRANSP X 15 60 MG COM LIB PROL OR CT BL AL PLAS TRANSP X 30 60 MG COM LIB PROL OR CT BL AL PLAS TRANSP X 60