

## MODELO DE BULA

SANOFI-AVENTIS FARMACÊUTICA LTDA.

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

### AMARYL® FLEX

glimepirida + cloridrato de metformina

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cartuchos com 30 comprimidos sulcados de glimepirida 1 mg ou 2 mg + 120 comprimidos de cloridrato de metformina 500mg

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

#### Cada comprimido sulcado de glimepirida 1 mg contém:

glimepirida..... 1 mg  
excipientes q.s.p..... 1 comprimido  
(lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido férrico vermelho).

#### Cada comprimido sulcado de glimepirida 2 mg contém:

glimepirida..... 2 mg  
excipientes q.s.p..... 1 comprimido  
(lactose monoidratada, amidoglicolato de sódio, povidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, óxido férrico amarelo, indigotina laca alumínio).

#### Cada comprimido de cloridrato de metformina 500mg contém:

cloridrato de metformina 95%(\*)..... 526,300 mg  
excipiente q.s.p..... 1 comprimido  
(hipromelose, macrogol).

\* corresponde a 500mg de cloridrato de metformina.

### INFORMAÇÃO AO PACIENTE

#### COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

A glimepirida reduz os níveis de glicose sanguínea estimulando a liberação de insulina pelas células beta pancreáticas funcionantes, em resposta a essa glicose.

A metformina, em contraste às sulfoniluréias, não estimula a secreção da insulina. Em diabéticos, a metformina diminui a hiperglicemia com baixo risco de causar episódios hipoglicêmicos (exceto em jejum prolongado ou em combinação com sulfoniluréias ou insulina). Age aumentando a sensibilidade periférica à insulina e a absorção celular de glicose; inibição da gliconeogênese hepática; e um retardo da absorção intestinal de glicose.

Estas ações combinadas contribuem para que a metformina reduza a hiperglicemia e melhore a tolerância à glicose.

### **Tempo médio de início de ação**

O início do pico de resposta da glimepirida para diabetes tipo 2 é obtido entre 2 e 4 horas. A redução do pico de glicose sanguínea ocorre em 2 a 4 horas.

A duração de uma dose única oral de glimepirida para diabetes tipo 2 é de 24 horas. Os efeitos de redução da glicose no sangue persistem por 24 horas após uma dose oral.

O pico de absorção da metformina após uma dosagem via oral ocorre em 2,5 horas. Após uma dose oral, a meia vida aparente de eliminação terminal é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal é diminuída, a meia vida de eliminação é prolongada.

### **POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?**

Amaryl<sup>®</sup> Flex é indicado para o tratamento oral de *diabetes mellitus* não insulino-dependente (Tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso.

### **QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Em casos de hipersensibilidade à glimepirida ou a outras sulfoniluréias, derivados sulfonamídicos, à metformina ou aos demais componentes das formulações. Amaryl<sup>®</sup> Flex é contra-indicado durante a gravidez e lactação. É também contra-indicado em casos de cetoacidose diabética, estando o paciente em coma ou não. Essa condição deve ser tratada com insulina.

Amaryl<sup>®</sup> Flex é contra-indicado em casos de insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dl em homens adultos e maior ou igual a 1,4 mg/dl em mulheres adultas: este valor limite deve ser reduzido de acordo com a idade fisiológica e a massa muscular). Devido à metformina, Amaryl<sup>®</sup> Flex não deve ser administrado nos casos de insuficiência cardíaca congestiva necessitando tratamento medicamentoso, infarto agudo do miocárdio, patologias agudas comportando risco de alteração da função renal: desidratação (diarréias, vômitos), febre, estados infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção urinária, pneumopatia), insuficiência hepatocelular, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo crônico, descompensação ceto-acidótica e pré-coma diabético.

***A glimepirida é contra-indicada na faixa etária pediátrica. A metformina é contra-indicada para crianças abaixo de 10 anos.***

### **ADVERTÊNCIAS**

O tratamento deve ser iniciado e acompanhado pelo médico. A princípio, a posologia de Amaryl<sup>®</sup> Flex é orientada de acordo com o nível sangüíneo de glicose. Os comprimidos de Amaryl<sup>®</sup> Flex devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo).

Verifique sempre o prazo de validade que se encontra na embalagem do produto e confira o nome para não haver enganos. Não utilize Amaryl<sup>®</sup> Flex caso haja sinais de violação ou danificações da embalagem.

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

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

### **Gravidez**

Informar ao médico quando da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Amaryl® Flex não deve ser utilizado durante a gravidez.

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

### **Amamentação**

Amaryl® Flex não deve ser utilizado durante o período de amamentação.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

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

### **PRECAUÇÕES**

Informe ao médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

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

### **Restrições a grupos de risco**

Em pacientes com insuficiência da função hepática é indicada a substituição pela insulina, ao menos para se obter um controle metabólico adequado.

Sob condições excepcionais de "stress" (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível sanguíneo de glicose, fazendo-se necessário substituir o hipoglicemiante oral por insulina, a fim de se manter um controle metabólico adequado.

Durante as primeiras semanas de tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa. Fatores que favorecem a hipoglicemia incluem:

- Indisposição ou (mais comum em pacientes idosos) incapacidade do paciente para cooperar;
- Desnutrição, refeições irregulares ou refeições suprimidas;
- Desequilíbrio entre o esforço físico e ingestão de carboidratos;
- Alterações na dieta;
- Consumo de álcool, principalmente quando combinado com supressão de refeições;
- Função renal comprometida;
- Alteração grave da função hepática;
- Superdosagem com Amaryl® Flex;
- Alterações da função da tireóide ou na insuficiência corticoadrenal ou pituitária anterior;
- Administração concomitante de outros medicamentos.

Caso tais fatores de risco para hipoglicemia estejam presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de Amaryl® Flex ou de toda a terapia. Isto também se aplica quando da ocorrência de outra doença durante o tratamento ou de alterações no estilo de vida do paciente.

Estes sintomas de hipoglicemia que refletem a contra-regulação adrenérgica do organismo (ver item Reações Adversas) podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve de forma gradual, em idosos, e quando existe uma neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros fármacos simpatolíticos.

A hipoglicemia pode ser quase sempre, prontamente controlada pela administração imediata de carboidratos (glicose ou açúcar).

É conhecido do uso de outras sulfoniluréias que, apesar de se obter sucesso inicialmente com o emprego de medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Portanto, os pacientes devem ser mantidos sob observação rigorosa.

Hipoglicemia grave requer tratamento imediato e acompanhamento médico sendo que, em algumas circunstâncias, o paciente deve ser hospitalizado.

O tratamento de pacientes com deficiência de G6PD com sulfoniluréia pode levar à anemia hemolítica. Considerando que a glimepirida pertence à classe das sulfoniluréias, deve-se ter cautela na prescrição para pacientes com deficiência de G6PD e deve-se considerar a utilização de um medicamento não pertencente à classe das sulfoniluréias nesses pacientes.

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

Acidose láctica: em casos muito raros, o tratamento com metformina pode conduzir à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica com uma letalidade de 30%-50%. As acidoses lácticas relacionadas à administração de metformina foram relatadas somente em pacientes com insuficiência renal. Portanto, a função renal normal é um pré-requisito para a terapêutica com metformina. Também no caso de insuficiência hepática grave, cautela é necessária já que a depuração de lactato pode estar comprometida. É necessária a monitorização regular do paciente em relação às contra-indicações, especialmente na monitorização regular da função renal. É recomendada a monitorização da creatinina sérica a cada 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento e depois a cada 6-12 meses. Nos pacientes considerados em risco especial, pode ser aconselhável medir a depuração de creatinina além das medições de rotina de creatinina sérica. O risco de acidose láctica pelo uso de cloridrato de metformina é extremamente baixo se as contra-indicações forem levadas em consideração. Os sintomas prodrômicos principais de acidose láctica são falta de apetite, dor abdominal, náuseas e vômitos, especialmente quando estes sintomas aparecem após um período maior de tratamento com cloridrato de metformina. O paciente deve ser instruído a consultar um médico imediatamente quando estes sintomas ocorrerem. O quadro completo com dor muscular e câibras, hiperventilação, diminuição da consciência e coma pode se desenvolver dentro de poucas horas. Um diagnóstico confiável somente pode ser estabelecido pela determinação dos seguintes parâmetros: pH sanguíneo < 7,25 (geralmente < 7,0); *anion gap* geralmente > 30 mmol/l, com cetonúria pequena ou ausente; relação lactato/piruvato geralmente > 20; lactato ≥ 5 mmol/l; freqüentemente com leucocitose; sendo a glicemia um parâmetro não-relevante. O cloridrato de metformina não deve ser usado em *diabetes mellitus* insulino dependente (tipo 1), já que não há estudos clínicos que provem a eficácia e a segurança em longo prazo. O cloridrato de metformina não é recomendado no diabetes tipo 2 após completo fracasso da terapêutica com sulfoniluréia. Pacientes idosos ou pacientes malnutridos devem ser monitorados de perto em relação às contra-indicações. Em pacientes sob dieta hipocalórica (menos que 1.000 kcal/dia ou 4.200 kJ/dia), o cloridrato de metformina deve ser usado com cautela. Monitorização regular da função hepática é importante. O uso de álcool não é aconselhável.

## **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Com base na experiência do uso de Amaryl® Flex e no que se conhece das outras sulfoniluréias e biguanidas, as seguintes interações devem ser consideradas:

### **Glimepirida**

Potencialização do efeito hipoglicemiante e, portanto, em alguns casos, pode ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado:

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

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

- acetazolamida	- barbitúricos
- corticosteróides	- diazóxido
- diuréticos	- epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos
- glucagon	- laxantes (após uso prolongado)
- ácido nicotínico (em doses elevadas)	- estrogênios e progestagênios
- fenotiazínicos	- fenitoína
- rifampicina	- hormônios da tireóide

Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, beta-bloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida.

O uso de Amaryl® Flex pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

### **Cloridrato de metformina**

Certos agentes hiperglicemiantes (corticoesteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais, fenotiazinas, agentes simpaticomiméticos do tipo β<sub>2</sub>, tetracosáctide, danazol, estrógenos, hormônios tireoidianos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoaniazida) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de metformina ou sua combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes ou terapia com insulina.

Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos.

Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando ao acúmulo de metformina e risco de acidose láctica.

Igualmente pode ocorrer falência renal, com acúmulo de metformina e risco de acidose láctica em decorrência da utilização intravascular de contrastes iodados.

A metformina, usada isoladamente, nunca ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização de ação, quando é administrada em associação com insulina ou sulfoniluréias.

Alguns fármacos catiônicos excretados no túbulo renal, como amilorida, nifedipina, digoxina, morfina, quinidina, quinina, ranitidina, trimetoprima e vancomicina, quando administrados concomitantemente com metformina, podem interferir na concentração plasmática da metformina ou interferir no *clearance* desse fármaco, devendo haver um monitoramento da glicemia.

- **Alimentos**

Deve ser evitada a ingestão concomitante de bebidas alcoólicas. O álcool aumenta o risco de acidose láctica quando do uso de metformina.

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos com a glimepirida, entretanto os alimentos reduzem significativamente a taxa de absorção da metformina.

- **Interferência em exames de laboratório**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Amaryl® Flex em exames de laboratório.

## **COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

### **MODO DE USAR**

Os comprimidos de Amaryl® Flex devem ser engolidos sem mastigar e com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo) por via oral.

A GLIMEPIRIDA NÃO PODE SER PARTIDA OU MASTIGADA.

### **DOSAGEM**

A dose de glimepirida é determinada pelo nível de glicose sanguíneo desejado e deve ser suficiente para atingir o controle metabólico desejado. Durante o tratamento com Amaryl® Flex, os níveis de glicose no sangue e urina, devem ser mensurados regularmente. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares na proporção de hemoglobina glicosilada.

A dose inicial usual é de 1 mg de Amaryl® Flex diariamente. Se necessário, esta dose diária poderá ser aumentada. Recomenda-se que tal aumento se faça de acordo com o controle do nível de glicose no sangue e de forma gradual, em intervalos de 1 a 2 semanas, de acordo com as seguintes etapas: 1 mg e 2 mg.

O comprimido de glimepirida deve ser administrado imediatamente antes da primeira refeição substancial ou da primeira refeição principal. É muito importante alimentar-se bem após a administração da medicação.

Um ajuste de dose deverá ser considerado caso ocorram mudanças no peso ou no estilo de vida do paciente, ou ainda na ocorrência de outros fatores que aumentem a susceptibilidade para hipo ou hiperglicemia.

### **Cloridrato de metformina**

Em geral, no início do tratamento a dosagem da cloridrato de metformina se inicia com 1 comprimido de 500mg duas vezes ao dia.

- **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.**

Dúvidas e enganos (como esquecimento de uma dose) **nunca devem ser resolvidos** (por exemplo, tomando-se uma dose maior mais tarde) **por conta própria**. Devem ser esclarecidos e discutidos com o médico e por ele definidos.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

### **ASPECTO FÍSICO**

**Comprimidos de glimepirida 1mg** Comprimidos avermelhados, oblongos, biplanos, bissectados e com vincos laterais.

**Comprimidos de glimepirida 2mg:** Comprimidos esverdeados, oblongos, biplanos, bissectados e com vincos laterais.

**Comprimidos de cloridrato de metformina 500mg:** Comprimido redondo, biconvexo, com sulco unilateral, de coloração branca a branca amarelada.

### **CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS**

Ver item ASPECTO FÍSICO

### **QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

#### **Glimepirida**

##### **• Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Como resultado da ação de redução da glicose sangüínea da glimepirida, pode ocorrer hipoglicemia, que, com base no que se conhece das outras sulfonilurías, pode ser prolongada.

Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem cefaléia, excesso de apetite, náusea, vômitos, fadiga, insônia, alteração do sono, inquietação, agressividade, prejuízo da concentração, alteração das reações e do estado de alerta, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, paresias, alterações sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, delírio, convulsões, sonolência e perda da consciência, podendo evoluir para coma, dificuldade de respiração e bradicardia.

Adicionalmente, sinais de contra-regulação adrenérgica podem estar presentes, tais como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, angina do peito e arritmias cardíacas.

O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral.

Os sintomas de hipoglicemia quase sempre desaparecem quando esta é corrigida.

##### **• Distúrbios oculares**

Especialmente no início do tratamento, podem ocorrer alterações visuais temporárias devido às modificações dos níveis sangüíneos de glicose. A causa deste efeito é a alteração temporária da turgidez e o aumento do índice de refração do cristalino, que é dependente do nível sangüíneo de glicose.

##### **• Distúrbios gastrintestinais**

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

Em casos isolados, pode-se observar hepatite, aumento dos níveis de enzimas hepáticas e/ou colestase e icterícia que podem progredir para insuficiência hepática com risco de vida, mas que regridem com a suspensão do tratamento.

## • Distúrbios do sangue e sistema linfático

Podem ocorrer alterações na crase sangüínea. Ocorre raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose ou pancitopenia podem ocorrer.

## • Outras reações adversas

Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudo-alérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções. Tais reações leves podem tornar-se graves, acompanhadas por dispnéia e hipotensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque. Em caso de urticária, o médico deve ser imediatamente informado.

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

## Cloridrato de metformina

As reações adversas à metformina compreendem alterações gastrintestinais, do tipo náuseas, vômitos e diarréia, que ocorrem mais no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Para reduzir a ocorrência de alterações digestivas, recomenda-se administrar a metformina em duas ou três tomadas diárias, durante ou ao término de refeições. Apenas em um pequeno número dos pacientes com alterações digestivas (cerca de 10%) é necessário interromper o tratamento.

*"Atenção: esta é uma associação nova e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico".*

## O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

### Sinais e sintomas

A superdosagem aguda, assim como o tratamento a longo prazo com doses muito elevadas de glibenclâmida, pode causar hipoglicemia grave com risco de vida.

### Em caso de superdose acidental, procure imediatamente atendimento médico de emergência.

Os sintomas de superdosagem com metformina são, entre outros, a acidose láctica e a hipoglicemia (expressando-se, entre outros, por perspiração excessiva, sensação de fome, hipotermia, tremor, taquicardia, dor de cabeça, distúrbios visuais, convulsões, redução da consciência e coma).

### Tratamento

O médico responsável deve ser informado tão logo a superdosagem de Amaryl® Flex seja descoberta. O paciente deve ingerir açúcar de imediato, se possível na forma de glicose, a não ser que um médico já esteja conduzindo o tratamento da superdosagem.

A monitorização cuidadosa é essencial até que o médico comprove que o paciente realmente está fora de perigo. Deve-se lembrar que pode ocorrer recidiva da hipoglicemia após melhora do quadro inicial.

A hospitalização pode ser necessária em algumas ocasiões, mesmo como medida preventiva. Em particular, superdosagens significativas e reações graves com sinais tais como perda da consciência ou outras alterações neurológicas graves, são emergências médicas requerendo tratamento imediato e hospitalização.

Se, por exemplo, o paciente estiver inconsciente é indicada a administração de uma injeção intravenosa de solução concentrada de glicose (para adultos, iniciar com dose de 40 mL de solução a 20%). Alternativamente, em adultos, pode-se considerar a administração de glucagon em doses de 0,5 a 1 mg por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

Em particular, no tratamento da hipoglicemia causada pela ingestão acidental de Amaryl® Flex por crianças e adolescentes, a dose de glicose a ser administrada deve ser



cuidadosamente ajustada, devido à possibilidade de ocorrer hiperglicemia perigosa, devendo ser controlada pela monitorização rigorosa da glicemia.

Especificamente para casos de intoxicação com metformina, a acidose láctica pode ser tratada pela administração de bicarbonato de sódio, além de outras medidas de suporte.

Pacientes que tenham ingerido quantidades de Amaryl® Flex que representam ameaça à vida, requerem medidas de desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e carvão medicinal).

Após a reposição aguda de glicose ter sido completada, é geralmente necessária a administração de infusão intravenosa de glicose em baixas concentrações para se evitar a ocorrência de casos recorrentes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado cuidadosamente por pelo menos 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou o risco de recaída, pode persistir durante vários dias.

## **ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?**

Amaryl® Flex deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

- **Mecanismo de ação**

#### **Glimepirida:**

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

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

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

A glimepirida fecha o canal de potássio, o que induz a despolarização da célula beta e resulta na abertura do canal de cálcio sensível à voltagem e, conseqüentemente, no influxo de cálcio para o interior da célula. Finalmente, o aumento da concentração intracelular de cálcio ativa a secreção da insulina por meio da exocitose.

A glimepirida se associa e se dissocia da proteína ligadora muito mais rápida e freqüentemente do que a glibenclamida. Acredita-se que a característica alta taxa de associação/dissociação da glimepirida à proteína ligadora é responsável pelo seu pronunciado efeito de sensibilização à glicose e pelo efeito de proteção da célula beta contra a dessensibilização e exaustão prematura.

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

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

A absorção periférica de glicose ocorre pelo seu transporte para o interior das células musculares e lipídicas. A glimepirida aumenta diretamente o número de moléculas de glicose transportadas pela membrana plasmática das células musculares e lipídicas. O aumento do influxo de glicose leva à ativação da fosfolipase C glicosilfosfatidilinositol-específica. Como resultado, os níveis celulares de AMP<sub>c</sub> diminuem, causando redução da atividade da proteína quinase A, que, por sua vez, estimula o metabolismo da glicose.

A glimepirida inibe a produção hepática de glicose por meio do aumento da concentração de frutose-2,6-bifosfato, que inibe a gliconeogênese.

Efeitos sobre a agregação plaquetária e formação de placas ateroscleróticas: a glimepirida reduz a agregação plaquetária *in vitro* e *in vivo*. Este efeito é provavelmente o resultado da inibição seletiva da ciclooxygenase, que é responsável pela formação de tromboxano A, um importante fator endógeno de agregação plaquetária.

A glimepirida reduz significativamente a formação das placas ateroscleróticas em animais. O mecanismo de ação relacionado a este efeito ainda não está elucidado.

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

### **Cloridrato de metformina:**

A metformina (dimetilbiguanida) é um agente antidiabético de uso oral, derivado da guanidina. Ao contrário das sulfamidas, a metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em pessoas não-diabéticas. Em diabéticos, a metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar acidentes hipoglicêmicos, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfoniluréias.

A metformina reduz a hiperglicemia através de:

- aumento da sensibilidade periférica à insulina e da utilização celular da glicose;
- inibição da gliconeogênese hepática;
- retardo na absorção intestinal da glicose.

A ação periférica da metformina sobre a resistência à insulina está associada com possível ação pós-receptora, independente da melhora na ligação da insulina com os receptores insulínicos. Além de sua ação antidiabética, a metformina tem, no homem, efeito protetor sobre os fatores de risco de angiopatia, diretamente ou através de sua ação sobre a resistência à insulina. Isso foi evidenciado em estudos controlados de média ou longa duração, com doses terapêuticas:

- Sobre o metabolismo lipoprotéico: a metformina reduz o colesterol e os triglicerídios, assim como as frações de lipoproteínas VLDL e LDL e a apolipoproteína B; aumenta a fração HDL e a apolipoproteína A. Melhora, portanto, a relação HDL/colesterol total.
- Sobre a fibrinólise: melhora a hipofibrinólise associada com a resistência à insulina na obesidade e no diabetes.
- Sobre a agregação plaquetária e a sensibilidade ao ADP e ao colágeno.

De acordo com o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou por cerca de 10 anos, mais de 7000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes Tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

### **• Propriedades Farmacodinâmicas**

#### **Glimepirida**

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

Não existem diferenças significativas relacionadas à administração do fármaco 30 minutos ou imediatamente antes da refeição. Em pacientes diabéticos, alcança-se um bom controle

metabólico durante 24 horas com a administração de uma única dose. Adicionalmente, em um estudo clínico, 12 de 16 pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina entre 4 e 79 mL/min) alcançaram um bom controle metabólico.

Apesar do metabólito hidróxi da glimepirida causar uma redução pequena, porém significativa da glicose sérica em pessoas saudáveis, ele é responsável por somente uma pequena parte do efeito total do fármaco.

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

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

### **Cloridrato de metformina**

A metformina é um antidiabético oral pertencente ao grupo químico das biguanidas. Em contraste às sulfoniluréias, a metformina não estimula a secreção da insulina. Não tem um efeito hipoglicêmico em não-diabéticos. Em diabéticos, a metformina diminui a hiperglicemia com baixo risco de causar episódios hipoglicêmicos (exceto em jejum prolongado ou em combinação com sulfoniluréias ou insulina). O mecanismo de ação da metformina é caracterizado por: um aumento da sensibilidade periférica à insulina e da absorção celular de glicose; uma inibição da gliconeogênese hepática; e um retardo da absorção intestinal de glicose. Estas ações combinadas contribuem para que a metformina reduza a hiperglicemia e melhore a tolerância à glicose. A ação periférica de metformina sobre a resistência à insulina é provavelmente acompanhada por um efeito pós-receptor, independente da ligação receptor-insulina. Em estudos com metformina um efeito favorável foi observado sobre o metabolismo de lipídios (especialmente uma redução dos níveis aumentados de colesterol total e em alguns estudos também uma redução dos níveis aumentados de triglicérides).

### **Propriedades farmacocinéticas**

#### **Glimepirida**

A biodisponibilidade absoluta da glimepirida é completa. A ingestão de alimentos não exerce nenhuma influência relevante na absorção. As concentrações séricas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) são alcançadas aproximadamente 2,5 horas após a administração oral (309 ng/mL durante a administração de doses múltiplas de 4 mg por dia) e existe uma relação linear entre dose/ $C_{m\acute{a}x}$  e dose/AUC. A glimepirida apresenta um pequeno volume de distribuição (aproximadamente 8,8 L), que é aproximadamente igual ao volume de distribuição da albumina; alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (> 99%) e baixo *clearance* (aprox. 48 mL/min). A meia-vida sérica média predominante, que é relevante para as concentrações séricas alcançadas com a administração de doses-múltiplas, é de cerca de 5 a 8 horas. Após a administração de doses elevadas, foi observado um leve aumento da meia-vida do fármaco.

Após a administração de dose única de glimepirida radiomarcada, 58% da radioatividade foi recuperada na urina e 35% nas fezes. Não foi detectado fármaco inalterado na urina. Foram identificados dois metabólitos, provavelmente resultantes do metabolismo hepático (a principal enzima é a CYP2C9), tanto na urina quanto nas fezes: um derivado hidróxi e um derivado carboxi. Após a administração oral de glimepirida, as meias-vidas terminais destes metabólitos foram de 3 a 6 horas e de 5 a 6 horas, respectivamente.

A comparação entre a administração diária de dose única e dose-múltipla não revelou diferenças significativas em relação aos parâmetros farmacocinéticos e a variabilidade intra-individual foi muito baixa. Não foi observado acúmulo relevante do fármaco.

Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes em homens e mulheres, assim como em pacientes jovens e idosos (acima de 65 anos).

Em um estudo fase aberta, dose única, conduzido em 15 pacientes com insuficiência renal, glimepirida (3 mg) foi administrada em 3 grupos de pacientes com diferentes níveis de *clearance* de creatinina médio (CLCr); (Grupo I, CLCr = 77,7 mL/min, n = 5), (Grupo II, CLCr = 27,4 mL/min, n = 3) e (Grupo III, CLCr = 9,4 mL/min, n = 7). A glimepirida demonstrou ser bem tolerada em todos os 3 grupos. Em pacientes com *clearance* de creatinina baixo, foi observada tendência de aumento do *clearance* da glimepirida e de redução da concentração sérica média da mesma, devido provavelmente à eliminação mais rápida do fármaco, causada pela diminuição da sua ligação às proteínas plasmáticas. A eliminação renal dos dois metabólitos foi prejudicada. Resultados de um estudo de titulação multidose conduzido em 16 pacientes diabéticos Tipo 2 com insuficiência renal, utilizando doses variando de 1 a 8 mg diariamente por 3 meses, foram consistentes com resultados observados após uma dose única. Todos os pacientes com um CLCr menor que 22 mL/min tiveram controle adequado de seus níveis de glicose com um regime posológico de apenas 1 mg por dia. Em geral, não existem riscos adicionais de acúmulo do fármaco em tais pacientes.

Não é conhecido se glimepirida é dialisável.

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

Em animais, a glimepirida é excretada no leite.

### **Cloridrato de metformina**

**Absorção:** após uma dose oral de metformina,  $t_{m\acute{a}x}$  é alcançado em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de 500 mg de metformina é de aproximadamente 50%-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não-absorvida, recuperada das fezes, foi de 20%-30%. Após administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. Assume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e nos esquemas de dosagem habituais com a metformina, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente menores do que 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina ( $C_{m\acute{a}x}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo com doses elevadas. A alimentação diminui a extensão e atrasa levemente a absorção de metformina. **Distribuição:** a ligação à proteína plasmática é insignificante. O pico sanguíneo é menor do que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos representam, mais provavelmente, um segundo compartimento de distribuição. O volume de distribuição ( $V_d$ ) médio varia entre 63 e 276 litros. **Metabolismo:** a metformina é excretada inalterada na urina. Nenhum metabólito foi identificado em humanos. **Eliminação:** a depuração (*clearance*) da metformina é > 400 ml/min, indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida aparente de eliminação terminal é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal está comprometida, a depuração renal é diminuída em proporção àquela da creatinina e assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, conduzindo ao aumento dos níveis de metformina no plasma.

## **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

### **Glimepirida**

A glimepirida é um agente de primeira geração para o tratamento de pacientes com *diabetes mellitus* não insulino-dependentes (DMNID), que não tiveram sucesso de resposta adequada à dieta e aos exercícios. Assim como a metformina, a glimepirida reduz a glicose do jejum em cerca de 60 mg/dL e a hemoglobina glicosilada em 1,5 a 2,0%. O uso de glimepirida 1 a 8 mg por dia provocou reduções dose-dependentes nas concentrações da glicose sanguínea do jejum e pós-prandial. Esses efeitos se mantiveram por mais de 2 anos, quando a glimepirida era usada em monoterapia (Anon, 1995a; Higgins, 1995a). A glimepirida pode ser usada em combinação com metformina ou com insulina se um controle glicêmico adequado não for atingido com a glimepirida em monoterapia (Anon, 1995a).

## Monoterapia

A monoterapia com glimepirida proporcionou um controle adequado da glicose sanguínea em pacientes com *diabetes mellitus* (DM) tipo 2 precocemente diagnosticados. Em um estudo aberto, prospectivo, randomizado, 14 homens (entre 32 e 75 anos) com diabetes tipo 2 precocemente diagnosticados (glicose plasmática no jejum-GPJ maior ou igual a 140 mg/dL) receberam glimepirida 2 mg uma vez ao dia pela manhã por 24 semanas. A dosagem era aumentada em 1 mg a cada 2 semanas até um máximo de 8 mg. Voluntários sadios com idades semelhantes (n=10) sem história familiar de DM serviu como grupo controle. Uma redução significativa na GPJ reduziu significativamente com o tratamento com glimepirida ( $252 \pm 13$  mg/dL para  $113 \pm 4$  mg/dL,  $p < 0,01$ ; controle:  $95 \pm 2$  mg/dL). O tratamento foi bem tolerado (Kabadi & Kabadi, 2004).

Em outro estudo, glimepirida 1 a 8 mg ao dia foi mais eficaz do que o placebo para o controle do *diabetes mellitus* não insulino-dependente (Schade et al, 1998). Neste estudo multicêntrico, paralelo, dose-titulado, 249 pacientes foram designados randomicamente ao tratamento cego com placebo ou glimepirida 1 mg com titulação a 8mg, se necessário. A dose permaneceu a mesma durante as 14 próximas semanas do estudo. Os níveis médios de glicose plasmática no jejum ( $p$  menos que 0,01) e a hemoglobina glicosilada média ( $p$  menos que 0,001) foi significativamente menor em pacientes recebendo glimepirida versus placebo. No final do estudo, 69% dos pacientes tratados com glimepirida atingiram uma hemoglobina glicosilada menor que 7,2%, comparada a 32% dos pacientes tratados com placebo. Efeitos adversos foram relatados em 11 e 9% dos pacientes tratados com glimepirida e placebo, respectivamente; tontura, astenia e dor de cabeça ocorreram com a glimepirida, mas não houve nenhuma ocorrência de hipoglicemia laboratorial relatada. Pacientes tratados com placebo relataram sintomas de hiperglicemia.

A administração de glimepirida uma vez ao dia foi tão eficaz quanto à administração duas vezes ao dia em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Neste estudo cruzado de 14 semanas (n=161), pacientes foram selecionados randomicamente a receber glimepirida 3mg duas vezes por semana ou glimepirida 6mg ao dia por 4 semanas. Uma redução estatisticamente significativa na concentração média de glicose em 24 h ( $p=0,018$ ) comparada ao início do estudo ocorreu em pacientes recebendo glimepirida 3mg duas vezes ao dia; contudo, a diferença foi pequena. Os efeitos adversos foram comparáveis aos do placebo em ambos os grupos de tratamento (Sonnerberg et al, 1997).

A glimepirida 4 e 8 mg foi mais eficaz do que a glimepirida 1 mg ( $p < 0,001$ ) ou o placebo (0,001) na redução dos níveis de glicose pós-prandial e do jejum e da hemoglobina glicosilada (Goldberg et al, 1996). Hipoglicemia sintomática foi o único efeito adverso que ocorreu em mais de 5% dos pacientes. Este estudo foi conduzido em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e com uma duração média da doença de 5 a 7 anos. Todos os pacientes pararam os tratamentos que não eram apenas a dieta por 3 semanas e então foram randomizados a placebo ou glimepirida 1, 4 ou 8mg. O período de tratamento foi de 14 semanas. Os resultados confirmam que a dosagem mínima é 1 mg e que a resposta é dose-dependente.

## Cloridrato de metformina

O estudo intitulado United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo de um controle intensivo da glicose sanguínea na diabetes do tipo 2. A análise dos resultados para pacientes obesos tratados com metformina após fracasso de dieta mostrou:

- uma redução significativa de um risco absoluto de qualquer complicação relacionada a Diabetes no grupo tratado com metformina (29.8 eventos/ 1000 pacientes-anos) em comparação a dieta isolada (43.3 eventos/ 1000 pacientes-ano),  $p= 0.0023$ , e em comparação aos grupos de sulfoniluréia combinada e de monoterapia com insulina (40.1 eventos/ 1000 pacientes-anos),  $p= 0.0034$ .
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao Diabetes: metformina 7.5 eventos/ 1000 pacientes-anos, dieta isolada 12.7 eventos-pacientes-anos,  $p= 0.017$ ;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade em geral: metformina 13.5 eventos/ 1000 pacientes-anos em comparação com dieta isolada 20.6 eventos/ 1000

pacientes-anos ( $p= 0.011$ ), e em comparação com grupos de sulfoniluréia combinada e de monoterapia de insulina 18.9 eventos / 1000 pacientes-anos ( $p= 0.021$ );

- uma redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/ 1000 pacientes-anos, dieta isolada 18 eventos/ 1000 pacientes-anos ( $p= 0.01$ ).

Para metformina utilizada como terapia de segunda linha, em combinação com sulfoniluréia, os benefícios relacionados aos resultados clínicos não foram demonstrados. Em diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em um grupo selecionado de pacientes, mas o benefício clínico desta combinação não foi formalmente estabelecido.

### **Combinação glimepirida + cloridrato de metformina**

A combinação metformina/glimepirida determina uma vantagem no controle da glicemia de pacientes diabéticos tipo 2 devido ao incremento da eficácia clínica e o não aumento da incidência de efeitos adversos.

Considerando a farmacologia da metformina e da glimepirida, a combinação apresenta-se adequada devido ao sinergismo farmacodinâmico por meio de diferentes mecanismos de ação: a metformina aumenta a síntese de glicose hepática e a sensibilidade dos tecidos periféricos a insulina enquanto que a glimepirida atua aumentando a secreção de insulina (Davis et al, 2004; De Fronzo & Goodman, 1995). Os estudos de Langtry et al (1998), McCall et al (2001) demonstram a eficácia da combinação em questão.

Os estudos mais recentes, como o de Charpentier et al (2001) e Kabadi et al (2006) evidenciam o sucesso terapêutico sendo que no primeiro, realizado com 372 pacientes diabéticos tipo 2, a combinação metformina/glimepirida demonstrou maior eficácia clínica do que a monoterapia com metformina ou glimepirida, e, o segundo demonstrou adequada efetividade terapêutica com menor número de eventos adversos quando comparado a associação hipoglicemiantes orais e insulina.

O principal efeito adverso associado à terapia com hipoglicemiantes é a hipoglicemia. Os trabalhos de Riddle (2000) e Scheen (2005) relatam que a combinação de metformina/glimepirida não apresenta aumento na incidência de efeitos adversos quando comparada com as medicações isoladas, visto que Bell et al (1987) evidenciam que a monoterapia com metformina não determina relatos de hipoglicemia, bem como dados de Holstein et al (2000) e Davis et al (2004) demonstram que a glimepirida, em comparação a glipizida e a glibenclamida, apresenta menor incidência de tais eventos.

## **DADOS DE SEGURANÇA PRÉ-CLÍNICA**

### **• Toxicidade crônica**

#### **Glimepirida**

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

#### **Cloridrato de metformina**

A toxicidade de metformina é relativamente baixa. Não há indicações para afecção da fertilidade em ratos machos ou fêmeas que receberam diariamente duas vezes a dose diária recomendada para humanos.

### **• Carcinogenicidade**

#### **Glimepirida**

Estudos prolongados em ratos não revelaram nenhum potencial carcinogênico. Em camundongos, foi observado aumento da incidência de hiperplasia e adenoma de células da

ilhota; estas observações foram relacionadas como resultantes da estimulação crônica das células beta. A glimepirida não demonstrou nenhum efeito mutagênico ou genotóxico.

### **Cloridrato de metformina**

Nenhum desvio foi encontrado nos estudos teratogênicos em ratos. Os estudos não indicaram que a metformina seja potencialmente mutagênica ou carcinogênica.

- **Toxicologia reprodutiva**

### **Glimepirida**

A administração em ratos não demonstrou nenhum efeito sobre a fertilidade, o curso da gravidez ou o parto. Os fetos que nasceram através de cesariana apresentaram um leve retardo no crescimento. Foram observadas deformações no úmero, fêmur e articulação do quadril e do ombro em fetos que nasceram por meio de parto normal, de ratas que receberam altas doses do medicamento. A administração oral de glimepirida na fase avançada da gravidez e/ou durante a lactação aumentou o número de óbitos fetais e produziu as mesmas deformações de membros citadas anteriormente.

A glimepirida não apresentou nenhum efeito reconhecível sobre a audição, desenvolvimento físico, comportamento funcional, aprendizagem, memória e fertilidade da prole.

A glimepirida é ingerida pelos lactentes através do leite materno; a administração de altas doses de glimepirida em ratas que estavam amamentando causou hipoglicemia em ratos jovens lactentes.

Foram observadas malformações fetais (por exemplo: malformações oculares, fissuras e anormalidades ósseas) em ratos e coelhos; foi observado aumento do número de abortos e óbitos intra-uterinos somente em coelhos.

Todas as descobertas de toxicologia reprodutiva estão provavelmente relacionadas aos efeitos farmacodinâmicos de doses excessivas e não são específicas à substância.

### **Cloridrato de metformina**

Não há informações complementares sobre a toxicologia reprodutiva da metformina.

## **INDICAÇÕES**

Amaryl<sup>®</sup> Flex é indicado para o tratamento oral de diabetes *mellitus* não insulino-dependente (Tipo 2 ou diabetes do adulto), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso.

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

Amaryl<sup>®</sup> Flex está contra-indicado a pacientes que apresentam hipersensibilidade a glimepirida, ou a outras sulfoniluréias, derivados sulfonamídicos, à metformina ou aos demais componentes das formulações.

Amaryl<sup>®</sup> Flex é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

Não há experiência suficiente na utilização de Amaryl<sup>®</sup> Flex em pacientes com insuficiência hepática grave e em pacientes sob diálise. Amaryl<sup>®</sup> Flex é contra-indicado em casos de insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dl em homens adultos e maior ou igual a 1,4 mg/dl em mulheres adultas: este valor limite deve ser reduzido de acordo com a idade fisiológica e a massa muscular);

Em pacientes com insuficiência da função hepática é indicada a substituição pela insulina, ao menos para se obter um controle metabólico adequado.

Amaryl<sup>®</sup> Flex não deve ser administrado para o tratamento de diabetes *mellitus* insulino-dependente (Tipo 1, ou seja, para o tratamento de diabéticos com história de cetoacidose), de cetoacidose diabética ou de pacientes em pré-coma ou coma diabética. Essa condição deve ser tratada com insulina.

Devido à metformina, Amaryl<sup>®</sup> Flex não deve ser administrado nos casos de insuficiência cardíaca congestiva necessitando tratamento medicamentoso, infarto agudo do miocárdio, patologias agudas comportando risco de alteração da função renal: desidratação (diarréias, vômitos), febre, estados infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção

urinária, pneumopatia), insuficiência hepatocelular, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo crônico, descompensação ceto-acidótica e pré-coma diabético.

## **MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO**

Os comprimidos devem ser ingeridos por via oral sem mastigar, com líquido suficiente, durante ou após as refeições.

Depois de aberto, o medicamento deve ser mantido em sua embalagem original.

## **POSOLOGIA**

### **Glimepirida**

A dose de glimepirida é determinada pelo nível de glicose sanguíneo desejado e deve ser a suficiente para atingir o controle metabólico desejado. Durante o tratamento com Amaryl® Flex, os níveis de glicose no sangue e urina, devem ser mensurados regularmente. Além disso, recomenda-se que sejam realizadas determinações regulares na proporção de hemoglobina glicosilada.

A dose inicial usual é de 1 mg de glimepirida diariamente. Se necessário, esta dose diária poderá ser aumentada. Recomenda-se que tal aumento se faça de acordo com o controle do nível de glicose no sangue e de forma gradual, em intervalos de 1 a 2 semanas, de acordo com as seguintes etapas: 1 mg e 2 mg.

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

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

Um ajuste de dose deverá ser considerado caso ocorram mudanças no peso ou no estilo de vida do paciente, ou ainda na ocorrência de outros fatores que aumentem a susceptibilidade para hipo ou hiperglicemia.

### **Cloridrato de metformina**

Em geral no início do tratamento a dosagem da metformina se inicia com 1 comprimido de 500mg duas vezes ao dia. Pode ser reduzida ou aumentada desde que não se excedam valores de 2550 mg de metformina ao dia.

- **Conduta necessária caso haja esquecimento de administração.**

Dúvidas e enganos (como esquecimento de uma dose) **nunca devem ser resolvidos** (por exemplo, tomando-se uma dose maior mais tarde) **por conta própria**. Devem ser esclarecidos e discutidos com o médico e por ele definidos.

- **Posologia para casos especiais.**

#### **Glimepirida**

Em estudos clínicos com glimepirida nos EUA, 608 dos 1986 pacientes tinham entre 65 ou mais anos. Não foram observadas diferenças em segurança ou eficácia entre esses pacientes e os mais jovens, mas não se pode descartar uma maior sensibilidade entre os indivíduos mais velhos.

A droga é conhecida por ser excretada pelos rins e pode haver um maior risco de reações tóxicas a essa droga em pacientes com danos na função renal. Devido ao fato de pacientes mais velhos terem maior propensão a terem a função renal reduzida, cuidado deve ser tomado na seleção da dosagem e um controle da função renal pode ser útil.



Cloridrato de metformina

Uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal e a metformina é eliminada, fundamentalmente pelos rins, o produto deve ser usado com cautela em pacientes idosos. Nestes pacientes a dose inicial e a de manutenção devem ser conservadoras. Quaisquer ajustes de posologia somente devem ser feitos após cuidadosa avaliação da função renal. Em geral, os pacientes idosos não devem receber a dose máxima da metformina. Não é indicada para crianças abaixo de 10 anos.

Amaryl® Flex não é recomendado durante a gravidez, amamentação ou em crianças. Em idosos, em debilitados, em subnutridos ou em pacientes com insuficiência renal ou hepática, a dosagem inicial e aumentos ou manutenção de dosagem deve ser conservadora para evitar reações hipoglicêmicas.

## **ADVERTÊNCIAS**

Sob condições excepcionais de "stress" (como trauma, cirurgia, infecções febris) pode ocorrer uma desregulação do nível sangüíneo de glicose, fazendo-se necessário substituir o hipoglicemiante oral por insulina, a fim de se manter um controle metabólico adequado.

Durante as primeiras semanas de tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa. Fatores que favorecem a hipoglicemia incluem:

- Indisposição ou (mais comum em pacientes idosos) incapacidade do paciente para cooperar;
- Desnutrição, refeições irregulares ou refeições suprimidas;
- Desequilíbrio entre o esforço físico e ingestão de carboidratos;
- Alterações na dieta;
- Consumo de álcool, principalmente quando combinado com supressão de refeições;
- Função renal comprometida;
- Alteração grave da função hepática;
- Superdosagem com Amaryl® Flex ;
- Algumas alterações descompensadas do sistema endócrino que afetam o metabolismo dos carboidratos ou a contra-regulação da hipoglicemia (como, por exemplo, em certas alterações da função da tireóide ou na insuficiência corticoadrenal ou pituitária anterior);
- Administração concomitante de outros medicamentos (ver item Interações Medicamentosas);
- Tratamento com Amaryl® Flex na ausência de qualquer indicação.

Caso tais fatores de risco para hipoglicemia estejam presentes, pode ser necessário um ajuste da posologia de Amaryl® Flex ou de toda a terapia. Isto também se aplica quando da ocorrência de outra doença durante o tratamento ou de alterações no estilo de vida do paciente.

Estes sintomas de hipoglicemia que refletem a contra-regulação adrenérgica do organismo (ver item Reações Adversas) podem ser mais leves ou ausentes quando a hipoglicemia se desenvolve de forma gradual, em idosos, e quando existe uma neuropatia autonômica ou quando o paciente está recebendo tratamento concomitante com beta-bloqueadores, clonidina, reserpina, guanetidina ou outros fármacos simpatolíticos.

A hipoglicemia pode ser quase sempre, prontamente controlada pela administração imediata de carboidratos (glicose ou açúcar).

É conhecido do uso de outras sulfoniluréias que, apesar de se obter sucesso inicialmente com o emprego de medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Portanto, os pacientes devem ser mantidos sob observação rigorosa.

Hipoglicemia grave requer tratamento imediato e acompanhamento médico sendo que, em algumas circunstâncias, o paciente deve ser hospitalizado.

O tratamento de pacientes com deficiência de G6PD com sulfoniluréia pode levar à anemia hemolítica. Considerando que a glimepirida pertence à classe das sulfoniluréias, deve-se ter cautela na prescrição para pacientes com deficiência de G6PD e deve-se considerar a utilização de um medicamento não pertencente à classe das sulfoniluréias nesses pacientes.

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

Acidose láctica: em casos muito raros, o tratamento com metformina pode conduzir à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica com uma letalidade de 30%-50%. As acidoses lácticas relacionadas à administração de metformina foram relatadas somente em pacientes com insuficiência renal. Portanto, a função renal normal é um pré-requisito para a terapêutica com metformina. Também no caso de insuficiência hepática grave, cautela é necessária já que a depuração de lactato pode estar comprometida. É necessária a monitorização regular do paciente em relação às contra-indicações, especialmente na monitorização regular da função renal. É recomendada a monitorização da creatinina sérica a cada 8 semanas durante os primeiros 6 meses de tratamento e depois a cada 6-12 meses. Nos pacientes considerados em risco especial, pode ser aconselhável medir a depuração de creatinina além das medições de rotina de creatinina sérica. O risco de acidose láctica pelo uso de metformina é extremamente baixo se as contra-indicações forem levadas em consideração. Os sintomas prodrômicos principais de acidose láctica são falta de apetite, dor abdominal, náuseas e vômitos, especialmente quando estes sintomas aparecem após um período maior de tratamento com metformina. O paciente deve ser instruído a consultar um médico imediatamente quando estes sintomas ocorrerem. O quadro completo com dor muscular e câibras, hiperventilação, diminuição da consciência e coma pode se desenvolver dentro de poucas horas. Um diagnóstico confiável somente pode ser estabelecido pela determinação dos seguintes parâmetros: pH sanguíneo < 7,25 (geralmente < 7,0); *anion gap* geralmente > 30 mmol/l, com cetonúria pequena ou ausente; relação lactato/piruvato geralmente > 20; lactato ≥ 5 mmol/l; freqüentemente com leucocitose; sendo a glicemia um parâmetro não-relevante. A metformina não deve ser usada em *diabetes mellitus* insulino dependente (tipo 1), já que não há estudos clínicos que provem a eficácia e a segurança em longo prazo. A metformina não é recomendada no diabetes tipo 2 após completo fracasso da terapêutica com sulfoniluréia. Pacientes idosos ou pacientes malnutridos devem ser monitorados de perto em relação às contra-indicações. Pacientes sob dieta hipocalórica (menos que 1.000 kcal/dia ou 4.200 kJ/dia), a metformina deve ser usada com cautela. Monitorização regular da função hepática é importante. O uso de álcool não é aconselhável.

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

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

### **Gravidez**

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

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

*Risco na gravidez: categoria C.*

### **Lactação**

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

## USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

### Pacientes idosos

Ver item Posologia para casos especiais.

### Crianças

Ver item Posologia para casos especiais.

### Outros grupos de risco

#### Insuficiência renal

Existe informação limitada disponível quanto ao uso de glimepirida na insuficiência renal. Pacientes com insuficiência da função renal podem ser mais sensíveis aos efeitos hipoglicemiantes de glimepirida (ver item "FARMACOCINÉTICA").

A função renal normal é um pré-requisito para a administração de metformina. Informações complementares no item Posologia para casos especiais.

## INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Com base na experiência do uso de Amaryl® Flex e no que se conhece das outras sulfoniluréias e biguanidas, as seguintes interações devem ser consideradas:

### Glimepirida

A glimepirida é metabolizada pelo citocromo P450 2C9 (CYP2C9). Deve-se levar em consideração tal fato, quando a glimepirida for concomitantemente administrada a indutores (como a rifampicina) ou inibidores (como o fluconazol) do CYP2C9.

Potencialização do efeito hipoglicemiante e, portanto, em alguns casos, pode ocorrer hipoglicemia quando um dos seguintes fármacos é administrado:

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

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

- acetazolamida	- barbitúricos
- corticosteróides	- diazóxido
- diuréticos	- epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos
- glucagon	- laxantes (após uso prolongado)
- ácido nicotínico (em doses elevadas)	- estrogênios e progestagênios
- fenotiazínicos	- fenitoína
- rifampicina	- hormônios da tireóide

Antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, beta-bloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glimepirida.

Sob influência de fármacos simpatolíticos, como beta-bloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contra-regulação adrenérgica para hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes.

O uso da glimepirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

### **Cloridrato de metformina**

Certos agentes hiperglicemiantes (corticoesteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais fenotiazinas, agentes simpaticomiméticos do tipo β<sub>2</sub>, tetracosáctide, danazol, estrogênios, hormônios tireoidianos, fenitoina, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoniazida) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de metformina ou sua combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes ou terapia com insulina.

Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos.

Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando a acúmulo de metformina e risco de acidose láctica.

Igualmente pode ocorrer falência renal, com acúmulo de metformina e risco de acidose láctica em decorrência da utilização intravascular de contrastes iodados.

A metformina, usada isoladamente, nunca ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização de ação, quando é administrada em associação com insulina ou sulfoniluréias.

Alguns fármacos catiônicos excretados no túbulo renal, como amilorida, nifedipina, digoxina, morfina, quinidina, quinina, ranitidina, trimetoprima e vancomicina, quando administrados concomitantemente com metformina, podem interferir na concentração plasmática da metformina ou interferir no *clearance* desse fármaco, devendo haver um monitoramento da glicemia.

- **Alimentos**

Tanto a ingestão crônica como a aguda de álcool podem potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante da glimepirida de maneira imprevisível. O álcool aumenta o risco de acidose láctica quando do uso da metformina.

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interação entre alimentos com a glimepirida, entretanto os alimentos reduzem significativamente a taxa de absorção da metformina.

- **Interferência em exames laboratoriais**

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de Amaryl® Flex em exames laboratoriais.

## **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

### **Glimepirida**

- **Distúrbios do metabolismo e nutrição**

Como resultado da ação de redução da glicose sanguínea da glimepirida, pode ocorrer hipoglicemia, que, com base no que se conhece das outras sulfoniluréias, pode ser prolongada.

Possíveis sintomas de hipoglicemia incluem cefaléia, excesso de apetite, náusea, vômitos, fadiga, insônia, alteração do sono, inquietação, agressividade, prejuízo da concentração, alteração das reações e do estado de alerta, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, parestias, alterações sensoriais, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, delírio, convulsões, sonolência e perda da consciência, podendo evoluir para coma, dificuldade de respiração e bradicardia.

Adicionalmente, sinais de contra-regulação adrenérgica podem estar presentes, tais como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, angina do peito e arritmias cardíacas.

O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral.

Os sintomas de hipoglicemia quase sempre desaparecem quando esta é corrigida.

#### • **Distúrbios oculares**

Especialmente no início do tratamento, podem ocorrer alterações visuais temporárias devido às modificações dos níveis sanguíneos de glicose. A causa deste efeito é a alteração temporária da turgidez e o aumento do índice de refração do cristalino, que é dependente do nível sanguíneo de glicose.

#### • **Distúrbios gastrintestinais**

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

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

#### • **Distúrbios do sangue e sistema linfático**

Podem ocorrer alterações na crase sanguínea. Ocorre raramente trombocitopenia e, em casos isolados, leucopenia, anemia hemolítica, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose ou pancitopenia podem ocorrer.

#### • **Outras reações adversas**

Ocasionalmente, podem ocorrer reações alérgicas ou pseudoalérgicas como, por exemplo, prurido, urticária ou erupções. Tais reações leves podem tornar-se graves, acompanhadas por dispnéia e hipotensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque. Em caso de urticária, o médico deve ser imediatamente informado.

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

#### **Cloridrato de metformina**

As reações adversas à metformina compreendem alterações gastrintestinais, do tipo náuseas, vômitos e diarreia, que ocorrem mais no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Para reduzir a ocorrência de alterações digestivas, recomenda-se administrar a metformina em duas ou três tomadas diárias, durante ou ao término de refeições. Apenas em um pequeno número dos pacientes com alterações digestivas (cerca de 10%) é necessário interromper o tratamento.

#### **Duração do tratamento**

O tratamento com Amaryl® Flex é de longa duração, dependente da resposta e evolução do paciente e da conduta e decisão do médico responsável.

#### **Substituição de outros anti-diabéticos orais por Amaryl® Flex**

Não há uma exata relação entre a dose de Amaryl® Flex e a de outros agentes hipoglicemiantes orais. Todo aumento na dose de Amaryl® Flex deve ser realizado seguindo-se as diretrizes indicadas no item Posologia.

Deve-se ter em conta a potência e a duração da ação do agente hipoglicemiante empregado previamente. Pode ser necessário interromper o tratamento para evitar efeitos aditivos que aumentariam o risco de hipoglicemia.

*"Atenção: esta é uma associação nova e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico".*

## **SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

A superdosagem aguda, assim como o tratamento a longo prazo com doses muito elevadas de glibenclâmida, pode causar hipoglicemia grave com risco de vida.

Os sintomas de superdosagem com metformina são, entre outros, a acidose láctica e a hipoglicemia (expressando-se, entre outros, por perspiração excessiva, sensação de fome, hipotermia, tremor, taquicardia, dor de cabeça, distúrbios visuais, convulsões, redução da consciência e coma).

### **Tratamento**

O médico responsável deve ser informado tão logo a superdosagem de Amaryl® Flex seja descoberta. O paciente deve ingerir açúcar de imediato, se possível na forma de glicose, a não ser que um médico já esteja conduzindo o tratamento da superdosagem.

A monitorização cuidadosa é essencial até que o médico comprove que o paciente realmente está fora de perigo. Deve-se lembrar que pode ocorrer recidiva da hipoglicemia após melhora do quadro inicial.

A hospitalização pode ser necessária em algumas ocasiões, mesmo como medida preventiva. Em particular, superdosagens significativas e reações graves com sinais tais como perda da consciência ou outras alterações neurológicas graves, são emergências médicas requerendo tratamento imediato e hospitalização.

Se, por exemplo, o paciente estiver inconsciente é indicada a administração de uma injeção intravenosa de solução concentrada de glicose (para adultos, iniciar com dose de 40 mL de solução a 20%). Alternativamente, em adultos, pode-se considerar a administração de glucagon em doses de 0,5 a 1 mg por via intravenosa, subcutânea ou intramuscular.

Em particular, no tratamento da hipoglicemia causada pela ingestão acidental de glibenclâmida por crianças e adolescentes, a dose de glicose a ser administrada deve ser cuidadosamente ajustada, devido à possibilidade de ocorrer hiperglicemia perigosa, devendo ser controlada pela monitorização rigorosa da glicemia.

Especificamente para casos de intoxicação com metformina, a acidose láctica pode ser tratada pela administração de bicarbonato de sódio, além de outras medidas de suporte.

Pacientes que tenham ingerido quantidades de Amaryl® Flex que representam ameaça à vida, requerem medidas de desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e carvão medicinal).

Após a reposição aguda de glicose ter sido completada, é geralmente necessária a administração de infusão intravenosa de glicose em baixas concentrações para se evitar a ocorrência de casos recorrentes de hipoglicemia. O nível sanguíneo de glicose do paciente deve ser monitorizado cuidadosamente por pelo menos 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou o risco de recaída, pode persistir durante vários dias.

## **ARMAZENAGEM**

Amaryl® Flex deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

## **DIZERES LEGAIS**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

MS 1.1300.1044

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira  
CRF-SP nº 5854

**Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano - São Paulo

CEP: 08613-010

C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

IB 290807B



**Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014**

**[www.sanofi-aventis.com.br](http://www.sanofi-aventis.com.br)**

N° Lote / Data de Fabricação / Vencimento: vide cartucho