

1. NOME DO MEDICAMENTO

Glibenclamide Tablets BP 5 mg

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido não revestido contém glibenclamida 5mg.

Excipientes: Ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Comprimido não revestido, redondo, branco, com linha de quebra em um dos lados

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações Terapêuticas

A glibenclamida é um agente hipoglicemiante de sulfonilureia indicado para o tratamento oral de pacientes dependentes de diabetes que respondem inadequadamente apenas às medidas dietéticas.

4.2 Posologia e modo de administração

A dosagem de glibenclamida é regida pelo nível de glicose no sangue desejado.

A dosagem de glibenclamida deve ser a menor dose possível que seja eficaz.

Erros, por ex: esquecer de tomar uma dose, nunca deve ser corrigida tomando posteriormente uma dose maior.

A dose diária total habitual é de 2,5 a 15 mg por dia com uma dose inicial habitual de 5 mg por dia. Os ajustes semanais podem ser feito para aumentar a dosagem para o nível ideal. Doses de 10 mg ou menos podem ser tomadas como uma dose única imediatamente antes/depois do café da manhã, mas se a dose diária exceder 10 mg, o restante deve ser tomado imediatamente antes/depois da refeição da noite.

Pacientes com 65 anos ou mais: as doses iniciais e de manutenção de glibenclamida devem ser cuidadosamente ajustadas para reduzir o risco de

hipoglicemia. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose disponível e aumentado gradualmente se necessário (ver secção 4.4).

População pediátrica: A segurança de glibenclamida na população pediátrica não foi estabelecida.

Os dados actualmente disponíveis são descritos nas secções 4.8, mas não podem ser feitas recomendações sobre uma posologia.

Omissão de Dose

Um médico deve ser consultado caso uma dose não tenha sido tomada no horário prescrito, uma refeição tenha sido ignorada ou foi tomada uma dose extra.

É muito importante não pular refeições após a ingestão dos comprimidos.

Ajuste de dosagem secundário

Como uma melhora no controle do diabetes está, por si só, associada a uma maior sensibilidade à insulina, a glibenclamida requisitos podem cair à medida que o tratamento prossegue. Para evitar hipoglicemia, redução oportuna da dose ou interrupção da terapia com glibenclamida deve, portanto, ser considerada.

A correção da dosagem também deve ser considerada, sempre que: as alterações de peso do paciente as mudanças no estilo de vida do paciente surgem outros factores, que causam uma maior susceptibilidade à hipoglicemia ou hiperglicemia

Mudança de outros antidiabéticos orais para Glibenclamida

A mudança de outros agentes antidiabéticos orais para Glibenclamida deve ser feita sob a supervisão de um especialista, e devido ao potencial somatório dos efeitos de ambos os medicamentos, acarreta um risco de hipoglicemia. Uma pausa da medicação pode, portanto, ser necessária ao mudar de medicação deve ser assistido pelo médico.

4.3 Contra-indicações

A glibenclamida não deve ser usada em pacientes que têm ou já tiveram cetoacidose diabética ou coma/pré-coma diabético ou em pacientes com diabetes mellitus insulino-dependente, insuficiência renal, hepática ou adrenocortical, em

pacientes que são hipersensíveis à glibenclamida ou a qualquer um dos excipientes ou em circunstâncias incomuns estresse, por exemplo cirurgias ou durante a gravidez, quando medidas dietéticas e insulina são essenciais.

A glibenclamida não deve ser usada nos seguintes casos: Pacientes com intolerância à sulfonilureia ou sulfonamida.

Diabetes 'frágil' ou juvenil

Gravidez

Mulheres que amamentam

Crianças

Em pacientes tratados com bosentana

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Estudos epidemiológicos sugerem que a administração de glibenclamida está associada com um risco aumentado de mortalidade cardiovascular quando comparado ao tratamento com metformina e glicazida. Este risco é especialmente observado em pacientes com doença coronariana diagnosticada. Os sinais clínicos da hiperglicemia (alta taxa de açúcar no sangue) são: aumento da frequência urinária, sede intensa, boca seca, pele seca. E os sinais clínicos da hipoglicemia (baixa taxa de açúcar no sangue) são: fome intensa, transpiração intensa, tremor, agitação, irritabilidade, dores de cabeça, distúrbios do sono, depressão do humor e distúrbios neurológicos transitórios (ex.: alterações da fala, visão e sensação de paralisia). Em situações excepcionais de estresse (por exemplo, traumas, cirurgias, infecções febris), o controle da glicemia (taxa de açúcar no sangue) pode não ser adequado e a substituição temporária por insulina pode ser necessária para manter um bom controle metabólico.

As pessoas alérgicas a outros derivados de sulfonamidas também podem desenvolver uma reacção alérgica á glibenclamida.

Precauções

Para atingir o objectivo do tratamento com glibenclamida, isto é, controle adequado da glicemia plasmática, a aderência à dieta, à prática de exercícios físicos regulares e suficientes e, se necessário, à redução de peso, são tão necessários quanto a administração regular deste medicamento. Durante o tratamento com glibenclamida os níveis de glicose (tipo de açúcar) no sangue e na urina devem ser medidos regularmente. Além disso, recomenda-se a realização de determinações regulares da proporção de hemoglobina glicada (porção no sangue que identifica o controle de glicose nos últimos 2 a 3 meses). O monitoramento da glicemia no sangue e na urina também auxilia a detecção de falha terapêutica tanto primária quanto secundária

De acordo com as diretrizes atuais (por exemplo, o consenso europeu NIDDM), o monitoramento de alguns outros parâmetros também é recomendado. Quando iniciar o tratamento, o paciente deve ser informado quanto aos efeitos e os riscos de glibenclamida e quanto às interações com a dieta e com os exercícios físicos; deve-se ressaltar a importância da cooperação adequada por parte do paciente.

Assim como com qualquer outro medicamento redutor de glicose no sangue, é necessário que o paciente e o médico estejam cientes do risco de hipoglicemia.

Álcool

A ingestão aguda ou crônica de bebidas alcoólicas pode atenuar ou aumentar a acção hipoglicemiante da glibenclamida de maneira imprevisível.

Alimentos

Até o momento não há dados disponíveis sobre a interferência de alimentos na acção da glibenclamida.

Testes laboratoriais

Até o momento não há dados disponíveis sobre a interferência da glibenclamida em testes laboratoriais.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de glibenclamida com outros fármacos pode levar ao enfraquecimento ou aumento indesejado de sua ação hipoglicemiante. Por esta razão, outros fármacos não devem ser usados sem o conhecimento do médico.

Associações não recomendadas

Bosentana: observou-se um aumento na incidência de elevação das enzimas hepáticas (do fígado) em pacientes recebendo glibenclamida concomitantemente com bosentana. Tanto a glibenclamida quanto a bosentana inibem a bomba de liberação de sal biliar, levando a um acúmulo intracelular de sais biliares citotóxicos. Portanto, essa associação não deve ser utilizada.

Interações que devem ser consideradas

Os pacientes que fazem uso de alguns medicamentos ou param de usá-los durante o tratamento com glibenclamida podem apresentar alterações no controle da glicemia.

Caso você esteja tomando um medicamento indutor ou inibidor do CYP2C9 (sistema enzimático localizado no fígado e responsável pela metabolização de vários medicamentos), procure a orientação de seu médico antes de utilizar este medicamento, pois a glibenclamida é metabolizada principalmente pelo CYP2C9, e em menor extensão pelo CYP3A4.

Potencialização do efeito hipoglicemiante da glibenclamida, em alguns casos hipoglicemia, pode ocorrer quando se usa os seguintes medicamentos: insulina e outros hipoglicemiantes orais, inibidores da ECA, esteroides anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, cloranfenicol, derivados cumarínicos, ciclofosfamida, disopiramida, fenfluramina, feniramidol, fibratos, fluoxetina, ifosfamidas, inibidores da MAO, miconazol, ácido paramino-salicílico, pentoxifilina (uso parenteral em altas doses), fenilbutazona, azapropazona, oxifembutazona, probenecida, quinolonas, salicilatos, sulfimpirazona, sulfonamidas, agentes simpatolíticos tais como betabloqueadores e guanetidina, claritromicina, tetraciclina, tritoqualina, trofosfamida.

O enfraquecimento do efeito hipoglicemiante da glibenclamida e consequente elevação do nível de glicose pode ocorrer quando há o uso concomitante dos seguintes medicamentos: acetazolamida, barbitúricos, corticosteroides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) e outras medicações simpatomiméticas, glucagon, laxativos (após uso prolongado), ácido nicotínico (em altas doses), estrogênio e progestágenos, fenotiazínicos, fenitoína, hormônios tireoidianos e rifampicina.

Pode ocorrer potencialização ou redução de efeito da glibenclamida em pacientes fazendo uso concomitante de antagonistas do receptor H₂, clonidina e reserpina.

Sob a influência de drogas simpatolíticas, tais como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contrarregulação adrenérgica da hipoglicemia podem ser reduzidos ou tornarem-se ausentes.

O uso de glibenclamida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

Este medicamento pode elevar a concentração plasmática da ciclosporina e potencialmente levar a um aumento da sua toxicidade. Portanto, recomenda-se o monitoramento e um ajuste na dose da ciclosporina quando estes medicamentos forem coadministrados.

O colesevelam se liga à glibenclamida e reduz a absorção desta no trato gastrointestinal. Não foi observada interação quando a glibenclamida é administrada pelo menos 4 horas antes do colesevelam. Portanto, a glibenclamida deve ser administrada pelo menos 4 horas antes da administração do colesevelam.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Este medicamento não deve ser administrado durante a gravidez (Caso a paciente fique grávida, o médico deverá ser avisado rapidamente e o tratamento com glibenclamida deverá ser substituído por insulina durante o período de gestação. Caso você planeje engravidar, deve informar ao seu médico. Neste caso, recomenda-se que o médico substitua o tratamento por insulina. Este medicamento não deve ser administrado durante a amamentação. Se

necessário, o médico deve substituir o tratamento por insulina ou deve interromper a amamentação.

4.8. Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

O tratamento de diabetes com glibenclamida requer monitoramento constante. O estado de alerta e o tempo de reacção podem ser prejudicados por episódios de hipo ou hiperglicemia especialmente no início ou após alteração no tratamento ou quando este medicamento não é tomado regularmente. Isto pode, por exemplo, afectar a habilidade de dirigir ou operar máquinas.

A ingestão aguda ou crónica de bebidas alcoólicas pode atenuar ou aumentar a acção hipoglicemiante da glibenclamida de maneira imprevisível.

4.9. Efeitos indesejáveis

As frequências das reacções adversas estão listadas a seguir:

Reacção muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reacção comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reacção incomum (ocorre entre 0,1 e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reacção rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reacção muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento).

Reacção desconhecida (não pode ser estimada apartir dos dados disponíveis).

Hipoglicemia, às vezes prolongada e até mesmo com risco de vida, pode ocorrer como resultado da acção redutora da glicose sanguínea da glibenclamida. Isto ocorre quando existe um desequilíbrio entre a dose de glibenclamida e a ingestão de carboidratos (dieta), a realização de exercício físico e outros factores que interfiram no metabolismo.

Os possíveis sintomas de hipoglicemia incluem: dor de cabeça, fome exagerada, enjojo, vômito, cansaço, sonolência, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, incapacidade de concentração, vigilância e reação, depressão, confusão, dificuldade de comunicação (fala, escrita, etc.), afasia, distúrbios visuais, tremor, parestesia (grau leve a moderado de fraqueza muscular), distúrbios sensoriais, tontura, desamparo, perda do autocontrole, delírio, convulsões cerebrais e perda de consciência, incluindo coma, respiração superficial e bradicardia (frequência cardíaca baixa). Além disso, sinais de contrarregulação adrenérgica, tais como sudorese, pele pegajosa, ansiedade, taquicardia (frequência cardíaca alta), hipertensão (pressão arterial elevada), palpitações, angina pectoris (dor no peito, relacionada à doença das artérias coronárias) e arritmias cardíacas (descompasso dos batimentos do coração).

Distúrbios visuais

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

Distúrbios gastrointestinais

Ocasionalmente, sintomas gastrointestinais tais como: dor abdominal, vômitos, diarreia, náusea e distensão abdominal (sensação de plenitude gástrica). Entretanto, apesar da manutenção do tratamento, estes sintomas frequentemente diminuem e normalmente não há necessidade de descontinuar o tratamento com glibenclamida.

Distúrbios hepatobiliares

Em casos isolados, pode haver doença do fígado, elevação do nível das enzimas hepáticas e/ou colestase (diminuição do fluxo da bile produzida no fígado, devido a obstruções nos canais que transportam a mesma) e icterícia (coloração amarelada da pele), as quais podem regredir depois da suspensão de

glibenclamida, embora possam levar ao risco de vida por insuficiência hepática.

Distúrbios hematológicos e do sistema Linfático

Alterações hematológicas potencialmente graves podem ocorrer. Elas podem incluir raros casos de trombocitopenia (apresentando púrpura - extravasamento de sangue para fora dos capilares da pele ou mucosa formando manchas roxas) leve à severa e, em casos isolados, pancitopenia (diminuição de glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas), devido à mielossupressão (diminuição da função de produção de células sanguíneas pela medula espinhal), agranulocitose (diminuição de granulócitos), leucopenia (diminuição das células de defesa do sangue), eritrocitopenia (diminuição de eritrócitos), granulocitopenia e anemia hemolítica. A princípio, estas reacções são reversíveis com a suspensão do tratamento com glibenclamida.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Ocasionalmente, pode ocorrer hipersensibilidade na forma de prurido (coceira) e rash (erupções cutâneas). Em casos isolados, reacções leves em forma de urticária, podem evoluir para reacções graves que implicam em risco de vida com dispneia (dificuldade de respirar) e queda da pressão arterial, algumas vezes, evoluindo para choque. Em casos de urticária (manchas avermelhadas na pele que coçam), o médico deverá notificar. Em casos isolados pode surgir vasculite leucocitoblástica (inflamação do vaso sanguíneo) e, em algumas circunstâncias, pode implicar em risco de vida. Em casos isolados, pode ocorrer hipersensibilidade da pele à luz e pode haver redução da concentração sérica de sódio.

Sistema Imunológico

A reacção de hipersensibilidade pode ser directamente devido à glibenclamida, mas também pode ser desencadeada pelos excipientes. A alergia aos derivados de sulfonamida também pode ser responsável por reacções alérgicas à glibenclamida.

Se estas reacções ocorrerem, o médico deve decidir se a terapia com este medicamento deve ser descontinuada ou não.

4.9. Sobredosagem

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

Sintomas

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

Tratamento

Tão logo a sobredosagem de glibenclamida seja identificada, o médico deve ser notificado imediatamente e você deve ingerir açúcar imediatamente, se possível na forma de glicose, a menos que o médico já tenha assumido o tratamento desta superdose.

Um monitoramento cuidadoso deve ser realizado até que o médico considere que você esteja fora de perigo. É importante lembrar que os sinais clínicos da hipoglicemia podem ocorrer novamente após sinais de uma recuperação inicial. Algumas vezes, pode ser necessária a internação hospitalar, mesmo por medida de precaução.

Em particular, superdoses significativas e reações severas com sintomas como perda de consciência ou outros distúrbios neurológicos sérios são emergências médicas e requerem tratamento e internação imediatos. Se o paciente estiver inconsciente, indica-se uma injeção intravenosa de solução de glicose concentrada (por exemplo, para adultos iniciar com 40 mL de solução a 20%). Alternativamente em adultos, a administração de glucagon. Em particular quando houver o tratamento de hipoglicemia em bebês e crianças pequenas, a dose de glicose administrada deve ser cuidadosamente ajustada em vista da possibilidade de produzir uma hiperglicemia perigosa, e esta administração deve ser controlada através do monitoramento cuidadoso da glicemia.

Caso você tenha ingerido uma quantidade de glibenclamida que possa implicar em risco de vida, deve requerer atendimento médico de urgência para desintoxicação (por exemplo, lavagem gástrica e o uso de carvão activado).

Após a conclusão da reposição aguda de glicose, geralmente é necessária a administração de infusão de concentrações mínimas de glicose intravenosa para evitar a recorrência de hipoglicemia. Os níveis glicêmicos do paciente devem ser cuidadosamente monitorados por, no mínimo, 24 horas. Em casos severos com curso prolongado, a hipoglicemia ou a recaída da hipoglicemia pode persistir por vários dias.

5. Propriedades farmacológicas

Mecanismo de acção

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

5.1 Propriedades farmacodinâmica

Após dose única matinal, o efeito hipoglicemiante permanece detectável por, aproximadamente 24 horas.

Durante o tratamento em longo prazo, o efeito hipoglicemiante da glibenclamida se mantém, enquanto que os níveis de insulina voltam ao valor normal. A glibenclamida apresenta uma leve acção diurética e aumenta a depuração de água livre.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A glibenclamida é rapidamente absorvida após administração oral. A absorção da glibenclamida não é significativamente afectada pelos alimentos. É bem absorvida pelo trato gastrointestinal; os níveis séricos máximos ocorrem cerca de 2 a 4 horas

após a dose oral e persistem por 24 horas. O início da acção ocorre em aproximadamente em 1 hora a 90 minutos.

Distribuição

A biodisponibilidade de glibenclamida a partir dos comprimidos é de, aproximadamente, 70%. O pico de concentração plasmática é atingido após 2 a 4 horas.

A meia-vida sérica de glibenclamida após administração oral é de aproximadamente 2 a 5 horas, embora alguns estudos sugiram que em pacientes com diabetes *mellitus* possa haver meia-vida mais prolongada de 8 a 10 horas.

Não ocorre acúmulo de glibenclamida.

A ligação da glibenclamida às proteínas plasmáticas é maior que 98 %; *in vitro*, esta ligação é predominantemente não iônica.

Metabolismo

A glibenclamida é completamente metabolizada pelo fígado. O principal metabólito é o 4-trans-hidroxi-glibenclamida; outro é o 3-cis-hidroxi-glibenclamida. Os metabólitos da glibenclamida apresentam alguma contribuição para o efeito redutor da glicemia no sangue.

Excreção

Os metabólitos da glibenclamida são excretados por via urinária e biliar. Aproximadamente 50 % da dose são excretadas na urina e 50 % por via biliar. A excreção se completa após 45 a 72 horas.

Farmacocinética em Populações Especiais

Pacientes com Insuficiência Renal

Em pacientes com insuficiência renal, há aumento da excreção de metabólitos na bile.

Este aumento é dependente da gravidade da insuficiência renal.

Gestantes e Lactantes

A glibenclamida atravessa a placenta em pequenas quantidades. Assim como outras sulfonilureias, a glibenclamida é presumivelmente excretada no leite materno.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Lactose Monohidratada BP

Amido de milho BP (preparação da pasta)

Estearato de Magnésio BP

Talco Purificado BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Sílica Coloidal Anidra BP

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade. Mantenha fora do alcance das crianças.

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

Os comprimidos de Glibenclamida 5 mg são embalados em frascos HDPE contendo 1000 comprimidos.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

1 – Fábrica Nacional de Medicamentos SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

2 - Strides Pharma Science Limited - India

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

4276

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

09 de Novembro de 2015

10. Data da revisão do texto: 20/03/2024