

Diamicron[®] MR 60 mg

Gliclazida

Uso oral

Uso adulto

Composição - Cada comprimido de liberação prolongada contém: Gliclazida 60 mg; Excipientes (lactose monoidratada, hipromelose, estearato de magnésio, maltodextrina, dióxido de silício) q.s.p. 1 comprimido.

Informações técnicas aos profissionais de saúde

Indicações - DIAMICRON[®] MR 60 MG é indicado no tratamento do: diabetes não insulino dependente; diabetes no obeso; diabetes no idoso; diabetes com complicações vasculares.

Resultados de eficácia - Os benefícios clínicos da gliclazida no tratamento do diabetes foram demonstrados através de vários estudos clínicos, desde o lançamento do produto no mercado. O estudo ADVANCE avaliou os benefícios no controle intensivo da hemoglobina glicada em 11.140 pacientes com diabetes tipo II, divididos em grupo de controle padrão e grupo de controle intensivo, tratados com DIAMICRON[®] MR. Após uma média de cinco anos de acompanhamento dos pacientes, a média de hemoglobina glicada foi menor no grupo intensivo (6,5%) do que no grupo padrão (7,3%). O controle intensivo com DIAMICRON[®] MR reduziu a incidência de eventos microvasculares e macrovasculares combinados (18,1% vs. 20,0% no controle padrão; 95% de intervalo de confiança [CI], 0,82 a 0,98, P = 0,01), reduziu a incidência de eventos microvasculares (9,4% vs. 10,9%, 95% CI, 0,77 a 0,97; P = 0,01), basicamente pela redução de incidência de nefropatia (4,1% vs. 5,2%, 0,66 a 0,93, P = 0,006). [Referência bibliográfica: ADVANCE Collaborative Group: Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72.] Um estudo retrospectivo foi conduzido comparando gliclazida com glibenclamida quanto ao intervalo de tempo para início da insulinização em pacientes com diabetes tipo II. Devido ao possível efeito protetor para células beta promovido pela gliclazida, o período para início de tratamento insulínico, a partir do diagnóstico de diabetes tipo II e seu tratamento, foi significativo mais longo no grupo tratado com gliclazida do que no grupo glibenclamida (P < 0,001). [Referência bibliográfica: Satoh, et al: Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. Diabetes Research and Clinical Practice (2005).]

Características farmacológicas - Propriedades farmacodinâmicas: Gliclazida é uma sulfonilureia, um antidiabético oral, resultado do enxerto de um anel heterocíclico nitrogenado, através de ligação endocíclica ao grupamento sulfonilureia, diferente, portanto, das outras sulfonilureias. Gliclazida reduz os níveis sanguíneos de glicose por estimulação da secreção de insulina pelas células beta das ilhotas de Langerhans. O aumento de insulina pós-prandial e a secreção de peptídeo C persistem após 2 anos de tratamento. Além destas propriedades metabólicas, a gliclazida possui propriedades hemovasculares. **Efeitos na liberação da insulina:** No diabético tipo 2, em resposta a glicose, a gliclazida restaura o pico inicial de secreção da insulina na presença de glicose e aumenta a segunda fase de secreção de insulina. Um aumento significativo na resposta da insulina é observado após uma refeição ou uma ingestão de glicose. **Propriedades hemovasculares:** Gliclazida reduz as microtromboses através de dois mecanismos que podem estar envolvidos em complicações do diabetes: inibição parcial da adesão e agregação plaquetária, assim como diminuição dos marcadores de ativação plaquetária (beta tromboglobulina, tromboxano B₂), ação na atividade fibrinolítica do endotélio vascular com aumento da atividade do t-PA. **Propriedades farmacocinéticas:** Após a administração oral de gliclazida, as concentrações plasmáticas aumentam progressivamente até a 6^a hora, evoluindo para a forma de platô entre a 6^a e a 12^a hora. As variações intraindividuais são fracas. A absorção da gliclazida é completa. A tomada conjunta com as refeições não modifica a velocidade e a taxa de absorção. Até um máximo de 120 mg a relação

entre a dose administrada e a área sob a curva das concentrações em função do tempo é linear (AUC). A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. A gliclazida é metabolizada principalmente ao nível hepático e sua excreção é essencialmente urinária, com menos de 1% sendo encontrada sob forma inalterada na urina. Nenhum metabólito ativo foi detectado no plasma. A meia-vida de eliminação da gliclazida encontra-se entre 12 e 20 horas. O volume de distribuição é de aproximadamente 30 litros. No paciente idoso não ocorre qualquer modificação clinicamente significativa dos parâmetros farmacocinéticos. A tomada única diária de DIAMICRON® MR 60 MG permite a manutenção de uma concentração plasmática eficaz da gliclazida durante 24 horas.

Dados pré-clínicos de segurança - Dados pré-clínicos, baseados na toxicidade e genotoxicidade de doses repetidas, não demonstraram qualquer risco para os seres humanos. Nenhum estudo de carcinogenicidade de longo prazo foi realizado. Não foram relatados efeitos teratogênicos em animais; apenas foi observada uma redução no peso corporal do feto de animais que receberam doses 25 vezes maiores do que as doses máximas recomendadas para o homem.

Contraindicações - DIAMICRON® MR 60 MG está contraindicado nos seguintes casos: hipersensibilidade à gliclazida, ou a outras sulfonilureias ou sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes utilizados; diabetes tipo 1; pré-coma e coma diabético, cetoacidose diabética; insuficiência renal ou hepática graves: nesses casos, recomenda-se o uso da insulina; tratamento com miconazol (ver Interações medicamentosas e outras formas de interação); durante a amamentação (ver Advertências e precauções).

Advertências e precauções - *Hipoglicemia*: Este tratamento somente deve ser prescrito se o paciente se alimenta regularmente (incluindo café da manhã). É importante ter uma ingestão regular de carboidratos devido ao maior risco de hipoglicemia se as refeições forem feitas fora dos horários, em casos de dieta inadequada ou se a dieta contém um balanço inadequado de carboidratos. A hipoglicemia é mais provável de ocorrer em pacientes que seguem uma dieta hipocalórica, após esforço importante ou prolongado, após o consumo de álcool ou durante a administração de uma combinação de hipoglicemiantes. Hipoglicemia pode ocorrer durante tratamento com sulfonilureias (ver Reações adversas). Alguns casos podem ser graves e prolongados. A hospitalização e a perfusão de glicose podem ser necessárias por alguns dias. Uma cuidadosa seleção dos pacientes, da dose utilizada, assim como de informações suficientes sobre o paciente são necessários para reduzir o risco de hipoglicemia. A hipoglicemia é favorecida pelos seguintes fatores: recusa ou incapacidade do paciente em cooperar (principalmente pacientes idosos); alimentação inadequada, horários de refeições irregulares, falta de uma das refeições, períodos de jejum ou mudança de dieta; desequilíbrio entre exercício físico e ingestão de carboidratos; insuficiência renal; insuficiência hepática grave; superdosagem de DIAMICRON® MR 60 MG; algumas disfunções endócrinas: disfunções relativas à tireoide, insuficiências hipofisária e adrenal; administração concomitante de outros medicamentos (ver Interações medicamentosas e outras formas de interação). *Insuficiências renal e hepática*: A farmacocinética e/ou farmacodinâmica da gliclazida pode ser modificada em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal graves. Nesses pacientes, os episódios de hipoglicemia podem ser prolongados, então um gerenciamento adequado deve ser iniciado. *Informações ao paciente*: Os riscos de hipoglicemia, seus sintomas, tratamento e qualquer condição de predisposição devem ser explicados ao paciente e sua família. O paciente deve ser particularmente informado sobre a importância de seguir uma dieta alimentar, praticar exercícios regularmente e monitorar regularmente os níveis de açúcar sanguíneos. *Desequilíbrio glicêmico*: O balanço da glicose sanguínea em pacientes tratados com um antidiabético oral pode ser afetado por algum dos seguintes eventos: febre, trauma, infecção ou cirurgia. Em alguns casos poderá ser necessário recorrer à insulina. A eficácia hipoglicêmica de qualquer antidiabético oral, incluindo a gliclazida, pode ser atenuada ao longo do tempo em muitos pacientes: isto pode estar ligado à progressão da severidade da diabetes ou redução da resposta ao tratamento. Este fenômeno é conhecido como uma insuficiênciasecundária e deve ser diferenciado de uma insuficiência primária, na qual o medicamento é ineficaz desde as primeiras administrações. A possibilidade de ajuste da dose e a supervisão da dieta alimentar devem ser consideradas antes de classificar o paciente como uma insuficiência secundária. *Testes laboratoriais*: Recomenda-se medir os níveis de hemoglobina glicada (ou níveis de glicose em jejum) para avaliar o controle de glicose no sangue. Um automonitoramento da glicose sanguínea também pode ser

conduzido. Medicamentos da classe das sulfonilureias podem causar anemia hemolítica em pacientes que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Uma vez que a gliclazida pertence a essa classe, precauções devem ser tomadas em pacientes com deficiência da G6PD e um tratamento com outra classe terapêutica que não as sulfonilureias deve ser considerado. *Excipientes*: DIAMICRON® MR 60 MG não deve ser administrado a pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção da glicose-galactose. *Condução de veículos e utilização de equipamentos*: Os pacientes deverão ser alertados sobre os sintomas da hipoglicemia e deverão ser cautelosos quando dirigirem veículos ou operarem equipamentos, especialmente no início do tratamento. *Gravidez*: Não existem dados clínicos sobre o uso de DIAMICRON® MR 60 MG durante a gravidez e os dados disponíveis com outras sulfonilureias são insuficientes. Em animais, a gliclazida não é teratogênica. Um controle do diabetes deve ser realizado antes da gravidez a fim de reduzir o risco de malformações congênitas causadas pelo diabetes não controlado. Os antidiabéticos orais não devem ser usados durante a gravidez e, por isso, a insulina constitui o tratamento de escolha do diabetes neste caso. A substituição de um antidiabético oral pela insulina é recomendada desde o momento que a gravidez é planejada ou assim que a gravidez for descoberta. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou cirurgião-dentista. *Lactação*: Não existem dados clínicos sobre a excreção da gliclazida ou de seus metabólitos no leite materno. Levando em consideração o risco de hipoglicemia neonatal, esse medicamento é contraindicado durante a amamentação.

Interações medicamentosas e outras formas de interação - Produtos que podem aumentar o risco de hipoglicemia: *Associação contraindicada*: Miconazol (via sistêmica, gel para uso oral): Aumento do efeito hipoglicemiante com possibilidade de ocorrência de sintomas hipoglicêmicos, ou até mesmo coma; *Associações não recomendadas*: Fenilbutazona (via sistêmica): Aumento do efeito hipoglicemiante das sulfonilureias (deslocamento da ligação às proteínas plasmáticas e/ou diminuição de sua eliminação). Deve-se administrar preferencialmente outro agente anti-inflamatório; senão, advertir o paciente e enfatizar a importância do automonitoramento: se necessário, ajustar a dose de DIAMICRON® MR 60 MG durante e após o tratamento com o anti-inflamatório. *Álcool*: Aumento da reação hipoglicêmica (por inibição de mecanismos compensatórios) podendo potencializar a ocorrência de coma hipoglicêmico. Deve-se evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool. *Associações que requerem precauções especiais*: A potencialização do efeito da diminuição da glicose no sangue, em alguns casos, pode causar hipoglicemia em caso de tratamento concomitante com os seguintes fármacos: outros antidiabéticos (insulina, acarbose, biguanidas), betabloqueadores, fluconazol, inibidores da enzima conversora de angiotensina (captopril, enalapril), antagonistas do receptor H2, IMAO, sulfonamidas e anti-inflamatórios não esteroidais. *Produtos que podem aumentar os níveis de glicose no sangue*: *Associação não recomendada*: Danazol: Efeito diabetogênico do danazol. Se a combinação for inevitável, advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis de glicose no sangue e urina. Pode ser necessário ajustar a dose do antidiabético durante e após o tratamento com danazol. *Associações que requerem precauções especiais*: Clorpromazina (neurolépticos): em altas doses (acima de 100 mg/dia de clorpromazina) aumentam os níveis de glicose no sangue (diminuição da liberação de insulina). Advertir o paciente e enfatizar a importância de automonitoramento dos níveis sanguíneos de glicose e, se necessário, ajustar a dose do agente antidiabético durante o tratamento com o neuroléptico e após ele ser descontinuado. Glicocorticoides (vias sistêmica e local: preparações intra-articular, cutânea e retal) e tetracosactrina: Aumentam os níveis sanguíneos de glicose com possível cetose (diminuição da tolerância aos carboidratos causada por glicocorticoides). Advertir o paciente e enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose, particularmente no início do tratamento. Se necessário, ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com os glicocorticoides e após eles serem descontinuados. Ritodrina, salbutamol, terbutalina: (via intravenosa): Aumento dos níveis sanguíneos de glicose pelos agonistas beta-2. Enfatizar a importância do monitoramento dos níveis sanguíneos de glicose. Se necessário, mudar para tratamento com insulina. *Associações que devem ser consideradas*: Anticoagulantes (warfarina): Sulfonilureias podem potencializar o efeito anticoagulante durante o tratamento concomitante. Pode ser necessário ajustar a dose do anticoagulante.

Cuidados de armazenamento do medicamento - DIAMICRON® MR 60 MG deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação. Número de lote e datas de fabricação e validade: ver embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. *Características físicas e organolépticas:* DIAMICRON® MR 60 MG é apresentado sob a forma de comprimidos oblongos de cor branca, sulcados, sem odor, gravados 'DIA 60' em ambas as faces. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Posologia e modo de usar - Este medicamento apenas deve ser utilizado em adultos. A dose diária de DIAMICRON® MR 60 MG pode variar de meio comprimido a dois comprimidos ao dia, isto é, de 30 a 120 mg em uma única tomada por via oral no café da manhã. Recomenda-se engolir os comprimidos inteiros com um copo de água. Se uma dose for esquecida, a dose seguinte não deve ser aumentada. Como para todos os medicamentos hipoglicemiantes, a dose deverá ser ajustada conforme a resposta metabólica individual de cada paciente (glicemia, HbA1c). *Dose inicial:* A dose inicial recomendada é de 30 mg ao dia (metade de um comprimido de DIAMICRON® MR 60 MG). Se os níveis sanguíneos de glicose estiverem satisfatórios, esta dosagem pode ser adotada como tratamento de manutenção. Se os níveis sanguíneos de glicose não estiverem adequadamente controlados, a dosagem poderá ser aumentada sucessivamente para 60, 90 ou 120 mg ao dia, respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuirão após 2 semanas de tratamento. Nesse caso, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento. A dose diária máxima recomendada é de 120 mg. Um comprimido de DIAMICRON® MR 60 MG é equivalente a dois comprimidos de Diamicon® MR 30 mg. A possibilidade de partir o comprimido de DIAMICRON® MR 60 MG permite a flexibilidade da dose a ser alcançada. *Substituição de outro antidiabético oral por DIAMICRON® MR 60 MG:* DIAMICRON® MR 60 MG pode substituir um outro tratamento antidiabético oral. Neste caso, a dosagem e a meia-vida do antidiabético anterior devem ser levadas em consideração no momento da substituição. A substituição geralmente é realizada sem qualquer período de transição, preferencialmente começando com uma dose de 30 mg. A dosagem deve ser adaptada de acordo com a resposta glicêmica de cada paciente, como descrito anteriormente. No caso de substituição de uma sulfonilureia com meia-vida prolongada, pode ser necessária uma janela terapêutica de alguns dias para evitar o efeito aditivo dos dois medicamentos, que pode causar uma hipoglicemia. Durante esta substituição, recomenda-se seguir o mesmo procedimento utilizado no início do tratamento com DIAMICRON® MR 60 MG, ou seja, iniciar o tratamento com uma dose de 30 mg por dia e, se necessário, a dose poderá ser ajustada sempre em incrementos de 30 mg (até uma dose máxima diária de 120 mg), de acordo com a resposta metabólica. *Associação com outros antidiabéticos orais:* DIAMICRON® MR 60 MG pode ser associado às biguanidas, aos inibidores da alfa-glucosidase ou à insulina. Em pacientes que não estão adequadamente controlados com DIAMICRON® MR 60MG, pode-se iniciar uma terapia concomitante com insulina sob estreita supervisão médica. *Em pacientes acima de 65 anos:* DIAMICRON® MR (gliclazida) deve ser prescrito utilizando o mesmo critério terapêutico adotado para pacientes com menos de 65 anos. *Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada:* O regime terapêutico utilizado deve ser o mesmo que para os pacientes com função renal normal, sob monitoramento cauteloso. Esses dados foram confirmados em estudos clínicos. *Em pacientes com risco de hipoglicemia:* Estados de subnutrição ou alimentação deficiente; patologias endócrinas graves ou precariamente compensadas (hipopituitarismo, hipotireoidismo, insuficiência adrenocorticotrófica); interrupção de uma terapia prolongada e/ou alta dosagem de corticoides; doença vascular grave (doença coronariana grave, obstrução grave das carótidas, doença vascular difusa). Recomenda-se iniciar o tratamento com a dose mínima de 30 mg por dia. Não existem dados ou estudos clínicos realizados em crianças.

Reações adversas - De acordo com a experiência clínica com gliclazida e outras sulfonilureias, os efeitos indesejáveis a seguir devem ser mencionados. *Hipoglicemia:* Assim como outras sulfonilureias, o tratamento com DIAMICRON® MR 60 MG pode levar a ocorrência de hipoglicemia, em particular, se as refeições forem puladas ou realizadas em intervalos irregulares. Os possíveis sintomas são: dor de cabeça, fome intensa, náusea, vômito, cansaço,

distúrbios do sono, agitação, agressividade, diminuição da capacidade de concentração e atenção, reações lentas, depressão, confusão, distúrbios da visão e da fala, afasia, tremores, parestias, desordens sensoriais, tonteira, sensação de impotência, perda do autocontrole, delírio, convulsões, respiração dificultada, bradicardia, sonolência, perda da consciência e até mesmo coma, possivelmente fatal. Também podem ser observados sinais de disfunção adrenérgica, como: transpiração, pele fria e úmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão arterial, palpitações, angina e arritmia cardíaca. Esses sintomas geralmente desaparecem após ingestão de carboidratos (glicose). Entretanto, os adoçantes artificiais não apresentam nenhum efeito. Experiências realizadas com outras sulfonilureias demonstraram que, apesar destas medidas serem eficazes inicialmente, pode haver reincidência da hipoglicemia. No caso de hipoglicemia grave ou prolongada, mesmo que seja temporariamente controlada pela ingestão de açúcar, pode ser necessário um acompanhamento médico imediato e até mesmo hospitalização do paciente. Distúrbios gastrintestinais, tais como dor abdominal, náusea, vômito, dispepsia, diarreia e constipação, foram relatados: esses distúrbios podem ser evitados ou reduzidos se a administração de DIAMICRON® MR 60 MG for feita no horário do café da manhã. Os efeitos indesejáveis listados a seguir foram mais raramente relatados: *Reações cutâneas e subcutâneas*: Erupção da pele, prurido, urticária, eritema, erupção maculopapular, reações bolhosas. *Distúrbios sanguíneos e linfáticos*: Alterações hematológicas são raras. Elas podem incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Essas alterações são geralmente reversíveis com a interrupção do tratamento. *Distúrbios hepatobiliares*: Aumento nos níveis das enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina), hepatite (casos isolados). Interromper o tratamento se ocorrer icterícia colestática. Esses sintomas desaparecem quando o tratamento é interrompido. *Distúrbios visuais*: Distúrbios visuais transitórios devido a mudanças nos níveis sanguíneos de glicose podem ocorrer principalmente no início do tratamento. *Efeitos de classe*: Assim como outras sulfonilureias, os eventos adversos a seguir foram observados: casos de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia e vasculite alérgica, hiponatremia, aumento nos níveis das enzimas hepáticas e até mesmo prejuízo da função hepática (colestase e icterícia) e hepatite que regrediram com a interrupção do tratamento com sulfonilureia ou levaram a uma insuficiência hepática com ameaça de vida ao paciente em casos isolados. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

Superdose - Uma superdosagem de sulfonilureias pode causar hipoglicemia. Os sintomas moderados da hipoglicemia, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser corrigidos com a administração de carboidratos, com um ajuste da posologia do medicamento e/ou uma adequação da dieta. Um monitoramento cuidadoso deve ser mantido pelo médico até que o paciente esteja fora de perigo. Reações hipoglicêmicas graves, com ocorrência de coma, convulsões ou outros distúrbios neurológicos são possíveis e requerem a imediata hospitalização do paciente. Se for diagnosticado ou suspeitado coma hipoglicêmico, deve ser imediatamente administrada no paciente uma injeção intravenosa com 50 ml de solução de glicose concentrada (20% a 30%). Este procedimento deve ser seguido por uma perfusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (10%) a uma velocidade necessária para manter os níveis sanguíneos de glicose acima de 1 g/l. Os pacientes devem ser monitorados de perto e dependendo da condição do paciente após esse período, o médico irá decidir se um monitoramento adicional é necessário. Devido à forte ligação da gliclazida às proteínas, a diálise não tem utilidade para esses pacientes. Em caso de intoxicação ligue para 0800-7226001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

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

Venda Sob Prescrição Médica.

Registro no M.S. 1.1278.0004.

Registrado e fabricado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.