



**GLUCOVANCE®**

**cloridrato de metformina / glibenclamida**

**Merck S/A**

**Bula para o profissional de saúde**

**Comprimidos revestidos**

**500 mg / 2,5 mg**

**500 mg / 5 mg**



**cloridrato de metformina, glibenclamida**

## APRESENTAÇÕES

Glucovance® 500 mg/2,5 mg - Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

Glucovance® 500 mg/5 mg - Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

**Cada comprimido revestido de Glucovance® 500 mg/2,5 mg contém:**

cloridrato de metformina (equivalente a 390 mg de metformina base) ..... 500 mg

glibenclamida ..... 2,5 mg

Excipientes: povidona, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

**Cada comprimido revestido de Glucovance® 500 mg/5 mg contém:**

cloridrato de metformina (equivalente a 390 mg de metformina base) ..... 500 mg

glibenclamida ..... 5 mg

Excipientes: povidona, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e amarelo de quinolina laca de alumínio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Glucovance® 500 mg/2,5 mg e Glucovance® 500 mg/5 mg são indicados como terapia de segunda linha, em adultos portadores de diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM ou diabetes tipo 2), quando não se obtém um controle glicêmico adequado com dieta, exercícios e tratamento inicial com uma sulfonilureia ou metformina.

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

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

significativamente a glicemia de jejum e pós-prandial de 2 horas comparado com a monoterapia. <sup>(2)</sup>

Um estudo retrospectivo que comparou as alterações na HbA1c de pacientes diabéticos tipo 2 novos à associação fixa de metformina e glibenclamida versus glibenclamida coadministrada com metformina (associação livre), demonstrou que o grupo tratado com associação fixa de metformina e glibenclamida obteve uma redução média na HbA1c 0,5% superior ao grupo em uso da metformina e glibenclamida em associação livre. A associação fixa de glibenclamida e metformina melhora significativamente o controle glicêmico em comparação à associação livre da glibenclamida e metformina em pacientes diabéticos tipo 2 novos à terapia combinada. <sup>(3)</sup>

Um estudo avaliou a eficácia e segurança de duas dosagens da associação fixa de glibenclamida e metformina, comparada às suas respectivas monoterapias em pacientes com diabetes tipo 2 inadequadamente controlados com o tratamento com metformina em monoterapia. O estudo demonstrou maiores reduções da HbA1c e da glicemia de jejum em pacientes que fizeram uso da associação fixa em comparação à monoterapia. <sup>(4)</sup>

Referências:

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

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

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

(4) Marre M et al - Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (Glucovance<sup>®</sup>) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin – Diabetic Medicine, 2002; 19: 673-680.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

#### MECANISMO DE AÇÃO

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

A metformina pode atuar através de 3 mecanismos:

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

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

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

no metabolismo lipídico ainda não foram demonstrados em ensaios clínicos conduzidos com a associação da metformina e glibenclamida.

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

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

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

De acordo com o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudo multicêntrico randomizado que acompanhou por cerca de 10 anos mais de 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.

Estudos clínicos duplo-cegos e randomizados com Glucovance® 500 mg/2,5 mg e 500 mg/5 mg, envolvendo pacientes portadores de diabetes tipo 2 [(a) não satisfatoriamente controlados somente com dieta e exercícios, (b) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose máxima de uma sulfonilureia, e (c) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose próxima da máxima de metformina], evidenciaram o efeito aditivo sinérgico da glibenclamida e da metformina quando administradas conjuntamente, numa formulação em dose-fixa como Glucovance®: este tratamento proporcionou maiores reduções na HbA1c (hemoglobina glicosilada) FPG (glicemia de jejum) e PPG (glicemia pós-prandial), quando comparado com a administração isolada de glibenclamida e metformina.

## **FARMACOCINÉTICA**

### **Relacionadas com a associação**

A biodisponibilidade da associação da metformina com a glibenclamida é semelhante à observada quando um comprimido de metformina e um comprimido de glibenclamida são tomados simultaneamente. A biodisponibilidade da metformina na associação não é alterada pela ingestão de alimentos. A biodisponibilidade da glibenclamida na associação não é alterada pela ingestão de alimentos, mas a sua velocidade de absorção aumenta.

### **Relacionadas com a metformina**

#### **Absorção:**

Após uma dose oral de cloridrato de metformina,  $T_{max}$  é alcançado em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de metformina é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

Após administração oral, a absorção do cloridrato de metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção do cloridrato de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas de dosagem habituais do cloridrato de metformina, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas no prazo de 24 a 48 horas e são geralmente inferiores a 1 µg/ml. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos do cloridrato de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 4 µg/ml, mesmo com as doses máximas.

#### **Distribuição:**

A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é desprezível. O cloridrato de metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é mais baixo do que o pico plasmático e ocorrem aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio, Vd, situou-se entre 63 a 276 l.

#### **Metabolismo:**

A metformina é excretada na urina, sob a forma inalterada. Não foram identificados quaisquer metabolitos em seres humanos.

#### **Eliminação:**

A depuração renal do cloridrato de metformina é  $> 400$  ml/min, o que indica que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas. No caso de insuficiência renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, o que dá origem a níveis mais elevados de cloridrato de metformina no plasma.

#### **Relacionadas com a glibenclamida**

##### **Absorção:**

A glibenclamida é rapidamente absorvida ( $> 95\%$ ) após administração oral. A concentração plasmática máxima é alcançada em aproximadamente 4 horas.

##### **Distribuição:**

A glibenclamida liga-se extensivamente à albumina plasmática (99%) sendo a causa de certas interações medicamentosas.

##### **Metabolismo:**

A glibenclamida é completamente metabolizada no fígado em dois metabolitos. A insuficiência hepatocelular diminui o metabolismo da glibenclamida e reduz significativamente sua excreção.

##### **Eliminação:**

A glibenclamida é excretada na forma de metabolitos por via biliar (60%) e na urina (40%), com a eliminação sendo completada após 45 a 72 horas. A sua meia-vida de eliminação terminal é de 4 a 11 horas. A excreção biliar dos metabolitos aumenta em casos de insuficiência renal, de acordo com a gravidade de insuficiência renal até uma depuração da creatinina de 30 ml/min. Assim, a eliminação da glibenclamida não é alterada em presença de insuficiência renal desde que a depuração da creatinina permaneça acima de 30 ml/min.

#### **Farmacocinética em populações especiais**

##### **Insuficiência renal**

Não há informação disponível sobre a farmacocinética de glibenclamida em pacientes com insuficiência renal. Em pacientes com função renal diminuída (com base na depuração da creatinina), a meia-vida plasmática e sanguínea do cloridrato de metformina é prolongada e a depuração renal é diminuída em proporção com a diminuição de depuração da creatinina.

##### **Insuficiência hepática**

Estudos farmacocinéticos não foram conduzidos em pacientes com insuficiência hepática, tanto para glibenclamida quanto para o cloridrato de metformina.

#### **Idosos**

Não há informações sobre a farmacocinética de glibenclamida em pacientes idosos. Dados limitados de estudos farmacocinéticos controlados com cloridrato de metformina em idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total é diminuída, a meia-vida é prolongada e o  $C_{max}$  é aumentado, em comparação com indivíduos jovens saudáveis. Esses dados sugerem que a mudança na farmacocinética do cloridrato de metformina com o envelhecimento é principalmente atribuída a uma alteração na função renal.

### **Pediatria**

Não houve diferenças na farmacocinética da glibenclamida e da metformina entre pacientes pediátricos e adultos saudáveis de igual peso e gênero.

### **Estudos de interação medicamentosa**

#### **Nifedipino**

Estudo de interação em dose única metformina-nifedipino em voluntários sadios normais demonstrou que a coadministração destes dois fármacos aumentou o  $C_{max}$  e a AUC da metformina no plasma em 20% e 9% respectivamente, e aumentou a quantidade de metformina excretada na urina.  $T_{max}$  e a meia-vida de metformina não foram afetadas. O nifedipino parece aumentar a absorção de metformina. A metformina acarretou efeitos mínimos sobre a farmacocinética do nifedipino.

#### **Furosemida**

Estudo de interação em dose única de metformina-furosemida em indivíduos sadios demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos de ambos os fármacos foram afetados pela coadministração. A furosemida aumentou o  $C_{max}$  da metformina no plasma e no sangue em 22% e a AUC no sangue em 15%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da metformina. Quando administrada com metformina, a furosemida apresentou  $C_{max}$  e AUC respectivamente 31% e 12% menores do que quando administrada isoladamente, sendo que a meia-vida terminal foi reduzida em 32%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da furosemida. Não existem informações disponíveis a respeito da interação entre metformina e furosemida quando administradas de forma crônica.

#### **Antagonistas da vitamina K**

Em um estudo de interação farmacocinética, a metformina aumentou a taxa de eliminação da varfarina.

#### **Fármacos catiônicos**

Além da interação com substratos/inibidores/indutores de OCT (ver “Interações medicamentosas”), outros fármacos catiônicos (como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) que são eliminados por secreção tubular renal possuem teoricamente potencial para interagir com a metformina por meio da competição pelos sistemas comuns de transporte tubular renal.

#### **Propranolol**

Em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do propranolol não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

#### **Ibuprofeno**

Em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do ibuprofeno não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

#### **Ciclosporina**

O uso de glibenclamida com ciclosporina foi associado com um aumento significativo de 57% na concentração plasmática em estado estacionário da ciclosporina.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Glucovance® é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade ao cloridrato de metformina, à glibenclamida ou à outra sulfonilureia e sulfonamidas, ou ainda a qualquer outro componente de sua formulação;
- qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose láctica, cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- distúrbios (especialmente doenças agudas ou agravamento de doenças crônicas) capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável ou insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio, colapso cardiovascular ou choque;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 ml/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>);
- condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave, colapso cardiovascular (choque);
- insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo;
- porfiria;
- lactação;
- em associação com miconazol (ver “Interações medicamentosas”).

A administração intravascular de meios de contraste iodados durante exames radiodiagnósticos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir ao acúmulo de metformina e ocasionar acidose láctica. Desta forma, dependendo da condição da função renal, o emprego do Glucovance® deve ser descontinuado 48 horas antes do exame ou no momento do exame, e a retomada do uso não deve se dar antes de 48 horas, somente ocorrendo após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias eletivas de grande porte, com a retomada do uso não devendo se dar antes de 48 horas, ocorrendo somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

**Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.**

**Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

##### **Acidose láctica**

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, porém grave (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato). Fatores de risco incluem diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, infecção grave, insuficiência hepática e qualquer condição associada à hipóxia (tais como insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio), ou o uso concomitante de medicamentos que possam causar acidose láctica, como os NRTIs – Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (ver também “Contraindicações”).

A acidose láctica pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose láctica em pacientes tratados com metformina, principalmente diabéticos com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Os pacientes ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica.

Em situações que a função renal possa tornar-se prejudicada de forma aguda (ver também “Contraindicações”) como, por exemplo, em casos de desidratação (redução da ingestão de líquidos, febre, diarreia ou vômitos graves ou prolongados), a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.

Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda, aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. A utilização desses medicamentos em combinação com metformina deve ser feita com cautela e acompanhada de monitoramento rigoroso da função renal.

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Os seguintes sintomas não-específicos podem ser sinais de acidose láctica: câibras musculares, distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

O diagnóstico laboratorial consiste em queda do pH sanguíneo (abaixo de 7,35), níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/L e um aumento do hiato aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso ocorram sintomas suspeitos de acidose láctica, o paciente deve procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. A reintrodução da metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício em bases individuais bem como a condição da função renal.

### **Pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas**

Em pacientes com doenças mitocondriais raras, conhecidas ou suspeitas, como a Síndrome Encefalomiopatia Mitocondrial com Acidose Láctica e Episódios Semelhantes a Acidente Vascular Cerebral (AVC) – MELAS – e a Diabetes e Surdez Herdados Maternalmente (DSHM), o uso de metformina não é recomendado devido ao risco de exacerbação da acidose láctica e complicações neurológicas, que podem levar ao agravamento da doença.

Caso ocorram sinais e sintomas sugestivos da síndrome MELAS ou DSHM após a administração de metformina, o tratamento deve ser interrompido imediatamente, e uma avaliação diagnóstica urgente deve ser realizada.

### **Hipoglicemia**

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

Diagnóstico: Glucovance® é capaz de produzir hipoglicemia ou sintomas hipoglicêmicos como cefaleia, fome, náuseas, vômitos, cansaço extremo, distúrbios do sono, inquietação, agressividade, falta de concentração e de reação, depressão, confusão, dificuldade de discurso, distúrbios visuais, tremores, paralisia e parestesia, tonturas, delírios, convulsões, sonolência, perda da consciência, respiração superficial e bradicardia. Devido à contrarregulação causada pela hipoglicemia, podem ocorrer sudorese, medo, taquicardia, hipertensão, palpitações,



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

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

Fatores que favorecem a hipoglicemia:

Administração concomitante de álcool, especialmente em jejum;

Recusa ou incapacidade (mais particularmente em idosos) do paciente em cooperar;

Desnutrição, refeições irregulares, falta de refeições, jejum ou alterações da dieta;

Equilíbrio inadequado entre exercício físico e ingestão de carboidratos;

Insuficiência renal, insuficiência hepática grave;

Superdose com Glucovance®;

Alguns distúrbios endócrinos: insuficiência da tireoide, da hipófise e das glândulas suprarrenais;

Administração concomitante de certos medicamentos (ver “Interações medicamentosas”).

Insuficiência renal e hepática:

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

### **Função renal**

A taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento (ver “Posologia e modo de usar”). Metformina é contraindicada para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal.

A diminuição da função renal em pacientes idosos é frequente e assintomática. É necessária cautela especial em situações nas quais a função renal possa estar marcadamente prejudicada, como devido à desidratação (diarreia ou vômitos graves ou prolongados) ou quando se inicia tratamento com fármacos que possam comprometer a função renal agudamente (como anti-hipertensivos, diuréticos e AINEs). Nas condições agudas mencionadas, a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.

Nestes casos, é igualmente recomendado verificar a função renal antes de se iniciar o emprego do Glucovance®.

### **Função cardíaca**

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de hipóxia e insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina deve ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é contraindicada.

### **Associação com contrastes iodados**

Metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável.

### **Cirurgia**

Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

### **Desequilíbrio da glicemia**

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

### **Ingestão de álcool**

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

### **Testes laboratoriais**

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

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas**

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

### **Outras precauções**

Glucovance® contém lactose; portanto, seu uso não é recomendado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glicose-galactose. Em pacientes com deficiência da G6PD (Glicose-6-Fosfato-

Desidrogenase) o tratamento com sulfonilureias pode levar a ocorrência de anemia hemolítica. Por conter glibenclamida, que pertence à classe das sulfonilureias, Glucovance® deve ser utilizado com cautela nestes pacientes e uma alternativa sem sulfonilureia deve ser considerada. Recomenda-se que os níveis séricos de vitamina B12 sejam monitorados anualmente. O risco de níveis baixos de vitamina B12 se eleva com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento e/ou em pacientes com fatores de risco conhecidos por causar deficiência de vitamina B12 (ver “Reações adversas”).

## **Gravidez e lactação**

### **Gravidez**

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

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

#### **Efeitos teratogênicos**

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

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

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

#### **Efeitos não-teratogênicos**

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

### **Lactação**

Embora não se conheça se a glibenclamida é excretada no leite humano, algumas sulfonilureias são conhecidas por serem excretadas por esta via. Estudos em ratas lactantes mostraram que a metformina é excretada no leite e alcança níveis comparados àqueles do plasma. Estudos similares não foram conduzidos em mulheres lactantes. Glucovance® é

contraindicado durante a lactação. Uma vez que existe o risco potencial de hipoglicemia no lactente, uma decisão deve ser tomada, de descontinuação da amamentação ou da administração de Glucovance®, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Caso Glucovance® seja descontinuado e somente dieta seja insuficiente para controlar a glicose sanguínea, deve ser considerada a terapia insulínica.

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

#### **Uso pediátrico**

Não foi estabelecida a segurança e eficácia em pacientes pediátricos. Glucovance® destina-se somente para uso em adultos.

#### **Pacientes idosos**

Idades de 65 anos e acima têm sido identificadas como um fator de risco para hipoglicemia em pacientes tratados com sulfonilureias. Hipoglicemia pode ser de difícil reconhecimento em idosos. Em pacientes com 65 ou mais, as doses iniciais e de manutenção da glibenclamida devem ser cuidadosamente ajustadas para reduzir o risco de hipoglicemia. O tratamento deve ser iniciado com a dose mais baixa disponível e aumentada gradualmente, se necessário. Recomenda-se que esses pacientes não sejam titulados para a dose máxima de Glucovance® a fim de evitar o risco de hipoglicemia. É necessária avaliação regular da função renal.

#### **Pacientes debilitados, e desnutridos**

Recomenda-se que esses pacientes não sejam titulados para a dose máxima de Glucovance® a fim de evitar o risco de hipoglicemia.

#### **Glucovance® 500 mg/2,5 mg:**

**Atenção:** Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

#### **Glucovance® 500 mg/5 mg:**

**Atenção:** Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e amarelo de quinolina laca de alumínio.

**Atenção:** Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **ASSOCIAÇÕES CONTRAINDICADAS**

#### **Relacionadas com a glibenclamida**

Miconazol (via sistêmica ou gel oral): aumento do efeito hipoglicemiante com possível aparecimento de manifestações hipoglicêmicas, ou mesmo coma (ver “Contraindicações”).

#### **Relacionadas com a metformina**

Meios de contraste iodados: dependendo da função renal, Glucovance® tem que ser interrompido 48 horas antes do exame ou no momento da administração intravascular do meio de contraste iodado. (ver “Contraindicações”).

### **ASSOCIAÇÕES NÃO RECOMENDADAS**

#### **Relacionadas com sulfonilureias**

Álcool: Síndrome antabuse (intolerância ao álcool) tem ocorrido muito raramente após o uso concomitante de álcool e glibenclamida. A ingestão de álcool pode aumentar a ação hipoglicemiante (via inibição de reações de compensação ou retardando sua inativação

metabólica), o que pode facilitar o aparecimento de coma hipoglicêmico. Evitar o consumo de álcool e medicamentos contendo álcool.

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

#### **Relacionadas com a glibenclamida**

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

#### **Relacionadas com a metformina**

Álcool: aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de jejum (ver “Advertências e precauções”) ou má nutrição e falência hepatocelular. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e de medicamentos contendo álcool.

### **ASSOCIAÇÕES A SEREM EMPREGADAS COM CAUTELA**

#### **Relacionadas com todos os agentes antidiabéticos**

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

#### **Relacionadas com a metformina**

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

Transportadores de cátions orgânicos (OCT): a metformina é um substrato tanto de transportadores OCT1 quanto de OCT2. A coadministração de metformina com:

- Substratos/inibidores de OCT1 (como verapamil) podem reduzir a eficácia de metformina.
- Indutores do OCT1 (como a rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia.
- Substratos/inibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe) podem diminuir a eliminação renal da metformina e assim levar a uma concentração aumentada de metformina no plasma.

Portanto, recomenda-se cautela quando estes fármacos são coadministrados com metformina e um ajuste de dose pode ser considerado, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

#### **Relacionadas com a glibenclamida**

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

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

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

Desmopressina: redução da atividade antidiurética.

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

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

#### **Outras interações que devem ser levadas em consideração**

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

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

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

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

#### **Características do medicamento:**

Glucovance® 500 mg/2,5 mg: comprimidos oblongos, biconvexos, revestidos de cor alaranjada com a inscrição “2,5” em um dos lados.

Glucovance® 500 mg/5 mg: comprimidos oblongos, biconvexos, revestidos de cor amarelo escuro com a inscrição “5” em um dos lados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Glucovance® deve ser administrado junto às refeições e iniciado com uma dose baixa, que deve ser aumentada gradualmente, objetivando-se evitar a ocorrência de hipoglicemia (principalmente devida à glibenclamida), reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais (principalmente devidos à metformina) e permitir a determinação da dose mínima efetiva para o controle adequado da glicemia, considerando-se a individualidade de cada paciente. Ao início do tratamento e durante o ajuste da dose, recomenda-se monitoramento apropriado da glicemia com vistas à determinação da resposta terapêutica a Glucovance® e identificação da dose mínima eficaz para o paciente. Em seguida, para acessar a efetividade do tratamento, a HbA1c (hemoglobina glicada) deve ser medida a intervalos de 3 meses, aproximadamente (este parâmetro é um melhor indicador do controle glicêmico a longo prazo que a glicemia). O objetivo terapêutico em todos os pacientes com diabetes tipo 2 é reduzir a FPG (glicemia

plasmática de jejum), PPG (glicemia plasmática pós-prandial) e a HbA1c a níveis normais ou tão próximos do normal quanto possível.

### **Uso em pacientes previamente tratados (terapia de segunda linha)**

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

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

### **Dose máxima**

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

### **Idosos**

A dosagem deve ser ajustada dependendo dos parâmetros da função renal (ver “Advertências e precauções”).

### **Administração**

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

Ingestão de comprimidos:

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

Quando Glucovance® tiver que ser coadministrado com colesevelam, recomenda-se que a tomada de Glucovance® seja feita pelo menos 4 horas antes do colesevelam, a fim de minimizar o risco de redução da absorção (ver “Interações medicamentosas”).

### **Pacientes com insuficiência renal**

Metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) somente na ausência de outras condições que possam

aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg.

A função renal deve ser rigorosamente monitorada a cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFG<sub>e</sub> entre 45 e 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFG<sub>e</sub> entre 30 e 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Não é recomendável iniciar tratamento com Glucovance<sup>®</sup> em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFG<sub>e</sub> entre 30 e 44 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, porém Glucovance<sup>®</sup> pode ser mantido em pacientes já sob tratamento, desde que a dose máxima diária de metformina não seja superior a 1.000 mg.

Caso a depuração de creatinina ou a TFG<sub>e</sub> caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup> respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina.

Caso a depuração de creatinina ou a TFG<sub>e</sub> caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.

### **Doses perdidas**

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

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

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

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

Raras: leucopenia, trombocitopenia.

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

### **Metabolismo e nutrição**

Hipoglicemia (ver “Advertências e precauções”).

Comuns: deficiência de vitamina B12. Recomenda-se levar em consideração tal etiologia caso o paciente apresente-se com anemia megaloblástica (ver “Advertências e precauções”).

Incomuns: crises de porfiria hepática e porfiria cutânea.

Muito raras: acidose láctica (ver “Advertências e precauções”). Reações do tipo dissulfiram com a ingestão de bebidas alcoólicas.

### **Sistema nervoso central**

Comuns: distúrbios do paladar.

### **Visão**

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



### **Distúrbios gastrointestinais**

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

### **Distúrbios hepatobiliares**

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

### **Pele e tecido subcutâneo**

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

Muito raras: angioedema alérgico cutâneo ou visceral, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, fotossensibilização, urticária evoluindo para choque. Pode ocorrer reação cruzada com sulfonamidas e seus derivados.

### **Exames laboratoriais**

Incomuns: elevações medianas a moderadas nas concentrações séricas de ureia e creatinina. Muito raras: hiponatremia.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

Superdose pode desencadear hipoglicemia devido à presença da sulfonilureia.

Superdose elevada ou a existência concomitante de fatores de risco podem conduzir a acidose láctica devido à presença da metformina. A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada em ambiente hospitalar. O método mais eficaz para eliminar o lactato e a metformina é a hemodiálise. A depuração plasmática da glibenclamida pode estar prolongada em doentes com distúrbios hepáticos.

Como a glibenclamida se liga extensivamente às proteínas não é eliminada através de diálise

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

### **DIZERES LEGAIS**

Registro: 1.0089.0270

Registrado e produzido por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO.**



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 19/11/2025.**

### GLUCOVANCE® Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                                                                | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                                                                                             |                   | Dados das alterações de bula                                                                                                                                                                                                                                                        |                  |                                                            |
|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                                                                        | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                                                                                     | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                       | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                 |
| 19/11/2025                    |                  | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | 19/11/2025                                   |                  | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | Não se aplica     | <b>VP:</b> Quando não devo usar este medicamento? / O que devo saber antes de usar este medicamento?<br><b>VPS:</b> Contraindicações / Advertências e precauções                                                                                                                    | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg |
| 16/07/2025                    | 0923205/25-0     | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | 16/07/2025                                   | 0923205/25-0     | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | Não se aplica     | <b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento?<br><b>VPS:</b> Advertências e precauções                                                                                                                                                                                | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg |
| 06/06/2025                    | 0764664/25-5     | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | 06/06/2025                                   | 0764664/25-5     | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de Texto<br>de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC 60/12 | Não se aplica     | <b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento? / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?<br><b>VPS:</b> Advertências e precauções / Cuidados de armazenamento do medicamento<br><b>VP &amp; VPS:</b> Apresentações / Composição / Dizeres legais | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg |
| 05/12/2023                    | 1382176/23-6     | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de<br>Alteração de<br>Texto de Bula –<br>publicação no<br>Bulário RDC<br>60/12 | 17/10/2023                                   | 1111061/23-8     | 1444 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Cancelamento de<br>Registro da<br>Apresentação do<br>Medicamento                         | 06/11/2023        | <b>VP &amp; VPS:</b> Apresentações (exclusão da apresentação 500 mg/5 mg x 10 comprimidos)                                                                                                                                                                                          | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg |
| 31/08/2021                    | 3427323/21-8     | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de                                                                             | 31/08/2021                                   | 3427323/21-8     | 10451 -<br>MEDICAMENTO<br>NOVO -<br>Notificação de                                                                          | Não se aplica     | <b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar?                                                                                                                                                                   | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg |

### GLUCOVANCE® Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                                        | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                                                                        |                                                                | Dados das alterações de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                  |                                                                                                    |
|-------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                                                | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                                                                | Data de aprovação                                              | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                         |
|                               |                  | Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12                                           |                                              |                  | Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12                                           |                                                                | <b>VPS:</b> Advertências e precauções / Reações adversas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |                                                                                                    |
| 05/04/2021                    | 1295408/21-0     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 05/04/2021                                   | 1295408/21-0     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | Não se aplica                                                  | <b>VPS:</b> Reações adversas (alerta VigiMed)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | VPS              | comprimidos revestidos<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg                                         |
| 21/01/2019                    | 0056550/19-4     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                       | 17/01/2018                                   | 0044128/18-7     | 11119 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso                                                            | Resolução-RE 3.455, de 20 de dezembro de 2018 (DOU 24/12/2018) | <b>VP &amp; VPS:</b> Apresentações & Composição<br><b>VP:</b> Para que este medicamento é indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?<br><b>VPS:</b> Indicações / Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções / Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar / Reações adversas | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg                                         |
| 22/11/2017                    | 2226136/17-2     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                       | 22/11/2017                                   | 2226136/17-2     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                       | Não se aplica                                                  | <b>VP &amp; VPS:</b> Composição (DCB de corante) e nova logomarca da empresa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>250 mg + 1,25 mg<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg<br>1.000 mg + 5 mg: |
| 16/08/2016                    | 2190223/16-2     | 10451 - MEDICAMENTO                                                                                    | 16/08/2016                                   | 2190223/16-2     | 10451 - MEDICAMENTO                                                                                    | Não se aplica                                                  | <b>VP:</b> Quando não devo usar este medicamento? O que devo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | VP/VPS           | comprimidos revestidos                                                                             |

### GLUCOVANCE® Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                  | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                              |                                                                                                     | Dados das alterações de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                                                                                                    |
|-------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                          | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                      | Data de aprovação                                                                                   | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                         |
|                               |                  | NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12                     |                                              |                  | NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 |                                                                                                     | saber antes de usar esme medicamento? Como devo usar este medicamento?<br><b>VPS:</b> Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Posologia e modo de usar<br><b>VP/VPS:</b> Composição                                                                                                                                                                                                                               |                  | 250 mg + 1,25 mg<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg<br>1.000 mg + 5 mg:                           |
| 03/03/2016                    | 1326647/16-1     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/12/2015                                   | 1068898/15-6     | 10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula        | Ofício 1184671162, de 21/01/2016, da Coordenação de bula e rotulagem/Anvisa, recebido em 02/02/2016 | <b>VP:</b> Quando não devo usar este medicamento? / O que devo saber antes de usar esme medicamento? / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?<br>Como devo usar este medicamento?<br><b>VPS:</b> Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar / Superdose<br><b>VP/VPS:</b> Composição / Dizeres legais (Farm. Responsável) | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>250 mg + 1,25 mg<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg<br>1.000 mg + 5 mg: |

### GLUCOVANCE® Histórico de Alteração da Bula

| Dados da submissão eletrônica |                  |                                                                                  | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |                                                                                  |                   | Dados das alterações de bula                                                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                                                    |
|-------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Data do expediente            | Nº do expediente | Assunto                                                                          | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto                                                                          | Data de aprovação | Itens de bula                                                                                                                                                                                                                                                   | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas                                                                         |
| 28/08/2014                    | 0716046/14-1     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/08/2014                                   | 0716046/14-1     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica     | <b>VP:</b> O que devo saber antes de usar este medicamento? / Como devo usar este medicamento?<br><b>VPS:</b> Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Posologia e modo de usar / Superdose<br><b>VP/VPS:</b> Dizeres legais (Farm. Responsável) | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>250 mg + 1,25 mg<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg<br>1.000 mg + 5 mg: |
| 17/02/2014                    | 0119572/14-7     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 17/02/2014                                   | 0119572/14-7     | 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | Não se aplica     | <b>VP/VPS:</b> Dizeres legais (fabricante 1.000+5 mg e Farm. Responsável)                                                                                                                                                                                       | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>250 mg + 1,25 mg<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg<br>1.000 mg + 5 mg: |
| 09/04/2013                    | 0267132/13-8     | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | 09/04/2013                                   | 0267132/13-8     | 10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12         | Não se aplica     | Não se aplica (versão inicial)                                                                                                                                                                                                                                  | VP/VPS           | comprimidos revestidos<br>250 mg + 1,25 mg<br>500 mg + 2,5 mg<br>500 mg + 5 mg<br>1.000 mg + 5 mg: |