

## **GLIFAGE**

cloridrato de metformina

### **FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES**

#### **USO ORAL - ADULTO e PEDIÁTRICO (em crianças acima de 10 anos)**

Embalagem com 30 comprimidos revestidos.

Cada comprimido revestido contém:

##### **Glifage® 500 mg**

cloridrato de metformina ..... 500 mg

(equivalente a 390 mg de metformina)

Excipientes: estearato de magnésio, hipromelose, povidona.

##### **Glifage® 850 mg**

cloridrato de metformina ..... 850 mg

(equivalente a 663 mg de metformina)

Excipientes: estearato de magnésio, hipromelose, povidona.

##### **Glifage® 1 g**

cloridrato de metformina ..... 1 g

(equivalente a 780 mg de metformina)

Excipientes: estearato de magnésio, opadry clear, povidona.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

Tratamento do diabetes, para normalização dos níveis elevados de açúcar no sangue e redução das complicações do diabetes (aumento do açúcar no sangue causado pelo mau funcionamento do metabolismo).

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

Este medicamento é um antidiabético de uso oral, que associado a uma dieta apropriada, é utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2, isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais, como por exemplo aqueles da classe das sulfoniluréias. Pode ser utilizado também para o tratamento do diabetes tipo 1 em complementação à insulino terapia. Este medicamento também está indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos.

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

##### **Contra-indicações**

Você não deve usar este medicamento durante a gravidez. Informe seu médico se está amamentando. O medicamento também está contra-indicado para alcoólatras, pessoas com doenças dos rins e do fígado, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, alterações respiratórias, infecções ou alergia a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica.

Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.

Este medicamento é contra-indicado a pacientes que estão amamentando.

##### **Advertências**

O uso da metformina não elimina a necessidade de regime com redução de açúcares em todos os casos de diabetes, assim como de regime com redução de açúcares e calorias quando houver, associadamente, excesso de peso. Realize regularmente os controles biológicos habituais do diabetes. Durante o tratamento, a ocorrência de vômitos e dor abdominal acompanhada de câimbras musculares ou mal-estar geral com fadiga intensa pode ser sinal de perda do controle do diabetes. Isto pode ser em decorrência de acidose láctica. O tratamento deve ser interrompido e o paciente deve consultar o médico imediatamente.

- **Informe ao médico se aparecerem reações indesejáveis.**
- **Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**
- **Não use medicamento sem consultar o seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.**

##### **Precauções**

Este medicamento, usado isoladamente, não interfere na habilidade de dirigir ou operar máquinas. No entanto, os pacientes devem estar alertas aos sintomas da hipoglicemia e seus efeitos quando este medicamento for usado com outras drogas hipoglicemiantes tais como sulfoniluréia e/ou com insulina (sintomas da hipoglicemia: ansiedade, comportamento similar à embriaguez, alterações visuais, suor frio, confusão mental, palidez, dificuldade de concentração, fome excessiva, aumento da frequência cardíaca, dor de cabeça, náusea, irritabilidade, pesadelos, sono não restaurador, tremores, cansaço incomum ou fraqueza).

### **Interações medicamentosas**

A ingestão juntamente com alimentos não prejudica a absorção do medicamento. Durante o uso do medicamento, evite o consumo de álcool ou reduza-o a um mínimo. Nunca ingira o medicamento junto com bebidas alcoólicas. Certos agentes hiperglicemiantes (corticoesteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais fenotiazinas, agentes simpaticomiméticos do tipo  $\beta_2$ , tetracosáctide, danazol, estrogênios, hormônios tireoidianos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoaniazida) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de metformina ou sua combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes ou terapia com insulina. Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos. Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando a acúmulo de metformina e risco, embora raro, de acidose láctica. Igualmente pode ocorrer falência renal com acúmulo de metformina e risco de acidose láctica em decorrência da utilização intravascular de contrastes iodados, por isso a necessidade de suspender uso 48 horas antes do exame contrastado. A metformina, usada isoladamente, raramente ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização de ação, quando é administrada em associação com insulina ou sulfoniluréias. Os medicamentos listados a seguir podem interagir com a metformina: furosemida, amilorida, tiazida, cimetidina, nifedipino, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinino, ranitidina, triamtereno, trimetropina, vancomicina, contraceptivos estrógenos, estrogênios, isoniazida, niacina, fenotiazina, fenitoína, agentes simpaticomiméticos, hormônios tireoideanos, clofibrato, inibidores da monoaminoxidase, probenecida, propranolol, rifabutina, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas, sulfoniluréias.

### *Alterações nos exames laboratoriais*

Pode haver um resultado falso-positivo de cetonas na urina. Concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides podem estar reduzidas em usuários de metformina. Já a concentração de HDL pode estar ligeiramente aumentada, assim como a concentração de lactato no jejum pode estar aumentada.

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

### **Aspecto físico**

Glifage® 500 mg - Comprimidos brancos, redondos, biconvexos e com um sulco em uma das faces.

Glifage® 850 mg - Comprimidos brancos, oblongos e com um sulco em uma das faces.

Glifage® 1 g - Comprimidos brancos, oblongos e com um sulco em uma das faces.

### **Características organolépticas**

Leia item "aspectos físicos".

### **Dosagem**

#### **Comprimidos de 500 mg**

A dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar). Se necessário a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalentes a 2500 mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg.

#### **Comprimidos de 850 mg**

A dose terapêutica inicial é de um comprimido no café da manhã. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg.

#### **Comprimidos de 1 g**

A dose recomendada é de um comprimido no café da manhã e outro no almoço ou jantar. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg.

### **Pacientes diabéticos do tipo 2 (não-dependentes de insulina)**

A metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfoniluréias. Se a metformina for usada em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Não há necessidade de redução prévia das doses do hipoglicemiante oral, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo.

### **Pacientes diabéticos do tipo 1 (dependentes de insulina)**

A metformina nunca substitui a insulina em casos de diabetes dependentes de insulina. A associação de metformina pode, no entanto, permitir redução nas doses de insulina e obtenção de melhor estabilização da glicemia. Os resultados obtidos a partir da mensuração dos níveis de glicose no sangue capilar permitirão estabelecer a dose adequada de insulina. Se a dose de insulina for menor que 40 unidades ao dia, a metformina é administrada na dose usual de dois comprimidos ao dia (um pela manhã e um à noite), aumentando-se para três comprimidos ao dia, se necessário. A dose de insulina é, simultaneamente, reduzida de 2 a 4 unidades a cada dois dias. Se a dose de insulina for maior que 40 unidades ao dia, é aconselhável hospitalizar o paciente para efetuar a combinação. A metformina é administrada na dose de dois comprimidos ao dia, aumentando-se para três comprimidos, se necessário. Simultaneamente, a dose diária de insulina é reduzida, a partir do primeiro dia, de 30 a 50%. Os valores da glicemia orientarão a diminuição progressiva ulterior das doses de insulina.

### **Síndrome dos Ovários Policísticos**

A posologia é de, usualmente, 1000 a 1500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1700 a 2250 mg/dia). Para a apresentação de 1 g, recomenda-se o uso de 1 a 2 comprimidos ao dia.

### **Como usar**

Tome os comprimidos de Glifage® junto com as refeições, iniciando o tratamento com doses pequenas que podem ser gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos colaterais gastrintestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia. As doses devem ser divididas. Por exemplo, se a dosagem diária indicada é de 2 comprimidos, deve-se tomar 1 comprimido durante o café da manhã e 1 comprimido durante o jantar. Não existe regime posológico fixo para o tratamento da hiperglicemia no diabetes mellitus com a metformina ou qualquer outro agente farmacológico. A posologia da metformina deve ser individualizada, tomando como bases a eficácia e a tolerância ao produto. Não exceda a dose máxima recomendada que é de 2550 mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg. Caso você tenha esquecido da administração de uma dose, não dobre a dosagem para atingir a dose diária indicada. Tome este medicamento diariamente, sem interrupção, exceto quando orientado pelo médico.

- **Siga a orientação do seu médico. Respeite sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**
- **Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico.**
- **Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**
- **Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

### **QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?**

#### *Reações*

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as freqüências são definidas em - muito comuns: >1/10; comuns: >1/100 e <1/10; incomuns: >1/1000 e <1/100; raras: >1/10.000 e <1/1000; muito raras: <1/10.000; casos isolados).

#### *Metabolismo e nutrição*

Muito raras: Acidose láctica (ver Advertências). Hipoglicemia. Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a longo prazo com metformina. Recomenda-se consideração da etiologia se o paciente apresentar anemia megaloblástica.

#### *Sistema nervoso central*

Comuns: distúrbios do paladar, dor de cabeça.

#### *Distúrbios gastrintestinais*

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, indisposição estomacal, gases, perda de peso e perda do apetite. Estas reações ocorrem mais freqüentemente 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 que se resolve com descontinuação do tratamento.

#### *Pele e tecido subcutâneo*

Muito raras: reações na pele tipo eritema, prurido e urticária.

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

A segurança da metformina é amplamente assegurada, uma vez que hipoglicemias não têm sido relatadas com o uso de metformina em doses de até 85g (máximo preconizado de 2,55 g). Entretanto nestas doses extremamente elevadas, chegando a 40 vezes à dose terapêutica, pode ocorrer acidose láctica, a qual deve ser tratada em ambiente hospitalar, através de hemodiálise.

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

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

**Mantenha todo medicamento fora do alcance das crianças.**

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

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: Antidiabético

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

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

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

- Sobre o metabolismo lipoprotéico: a metformina reduz o colesterol e os triglicerídios, assim como as frações de lipoproteínas VLDL e LDL e a apolipoproteína B; aumenta a fração HDL e a apolipoproteína A. Melhora, portanto, a relação HDL/colesterol total. REF1; REF2;
- Sobre a fibrinólise: melhora a hipofibrinólise associada com a resistência à insulina na obesidade e no diabetes. REF1; REF2;REF3
- Sobre a agregação plaquetária e a sensibilidade ao ADP e ao colágeno. REF1;REF2;REF3

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 de Tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.REF4

Farmacocinética:A absorção da metformina, administrada por via oral, é governada, provavelmente, por um mecanismo saturável. A biodisponibilidade dos comprimidos é da ordem de 50-60%.A metformina não é metabolizada, circulando em forma livre. A fração ligada a proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante.A meia-vida plasmática da metformina é de cerca de 2 horas, para a fase principal de eliminação, compreendendo 90% da dose absorvida. Os 10% restantes são eliminados mais lentamente, com meia-vida terminal de 9 a 12 horas, refletindo compartimento tecidual. Nos pacientes submetidos a tratamento prolongado com 2 ou 3 comprimidos ao dia, o nível sanguíneo de metformina pela manhã, em jejum, é de cerca de 1 µg/ml (± 0,5).A metformina é excretada por via urinária inalterada e de forma muito rápida. Seu clearance, em uma pessoa sadia, é, em média, de 400 ml/min (4 a 5 vezes maior que o da creatinina), o que indica filtração glomerular seguida por secreção tubular. Em caso de insuficiência renal, a meia-vida da metformina é aumentada, expondo a risco de acumulação.

### **RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

- uma redução significativa de um risco absoluto de qualquer complicação relacionada a Diabetes no grupo tratado com metformina (29.8 eventos/ 1000 pacientes-anos) em comparação a dieta isolada (43.3 eventos/ 1000 pacientes-ano),  $p= 0.0023$ , e em comparação aos grupos de sulfoniluréia combinada e de monoterapia com insulina (40.1 eventos/ 1000 pacientes-anos),  $p= 0.0034$ .
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao Diabetes: metformina 7.5 eventos/ 1000 pacientes-anos, dieta isolada 12.7 eventos-pacientes-anos,  $p= 0.017$ ;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade em geral: metformina 13.5 eventos/ 1000 pacientes-anos em comparação com dieta isolada 20.6 eventos/ 1000 pacientes-anos ( $p= 0.011$ ), e em comparação com grupos de sulfoniluréia combinada e de monoterapia de insulina 18.9 eventos / 1000 pacientes-anos ( $p= 0.021$ );
- uma redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/ 1000 pacientes-anos, dieta isolada 18 eventos/ 1000 pacientes-anos ( $p= 0.01$ ).

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

Referências: UK Prospective diabetes study (ukpds) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34). Lancet 1998; 52:854-865

## **INDICAÇÕES**

Como agente antidiabético, associado ao regime alimentar, para o tratamento de:

- Diabetes do tipo 2, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos (como as sulfoniluréias);
- Diabetes do tipo 1, dependente de insulina: como complemento da insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente (ver Precauções e Advertências).
- Também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal).

## **CONTRA-INDICAÇÕES**

A metformina está contra-indicada em caso de:

- Gravidez e lactação;
- Insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (clearance de creatinina menor que 60 ml/min);
- Insuficiência cardíaca congestiva necessitando tratamento medicamentoso, infarto agudo do miocárdio;
- Patologias agudas comportando risco de alteração da função renal: desidratação (diarréias, vômitos), febre, estados infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção urinária, pneumopatia);
- Insuficiência hepatocelular, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo crônico;
- Descompensação ceto-acidótica, pré-coma diabético;
- Reconhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes dos produtos.
- Em crianças com menos de dez anos.

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

Não existe regime posológico fixo para o tratamento da hiperglicemia no diabetes mellitus com a metformina ou qualquer outro agente farmacológico. A posologia da metformina deve ser individualizada, tomando como bases a eficácia e a tolerância ao produto. Não deve ser excedida a dose máxima recomendada que é de 2550 mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg. O produto deve ser administrado de forma fracionada, junto com as refeições, iniciando-se o tratamento com doses pequenas gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia do paciente. No início do tratamento deve-se medir os níveis plasmáticos de glicose, em jejum, para avaliar a resposta terapêutica à metformina e determinar a dose mínima eficaz para o paciente. Posteriormente, deve-se medir a hemoglobina glicosilada a cada três meses. As metas terapêuticas devem ser a redução dos níveis de glicose plasmática em jejum e de hemoglobina glicosilada, para níveis normais, ou próximos dos normais, utilizando a menor dose eficaz de metformina, isoladamente ou em combinação com outros agentes.

## **POSOLOGIA**

**Comprimidos de 500 mg**

A dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar). Se necessário a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalentes a 2500 mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg.

#### **Comprimidos de 850 mg**

A dose terapêutica inicial é de um comprimido no café da manhã. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg.

#### **Comprimidos de 1 g**

A dose recomendada é de um comprimido no café da manhã e outro no almoço ou jantar. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000 mg.

#### **Pacientes diabéticos do tipo 2 (não-dependentes de insulina)**

A metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfoniluréias. Se a metformina for usada em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Não há necessidade de redução prévia das doses do hipoglicemiante oral, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo.

#### **Pacientes diabéticos do tipo 1 (dependentes de insulina)**

A metformina nunca substitui a insulina em casos de diabetes dependentes de insulina. A associação de metformina pode, no entanto, permitir redução nas doses de insulina e obtenção de melhor estabilização da glicemia. Os resultados obtidos a partir da mensuração dos níveis de glicose no sangue capilar, permitirão estabelecer a dose adequada de insulina. Se a dose de insulina for menor que 40 unidades ao dia, a metformina é administrada na dose usual de dois comprimidos ao dia (um pela manhã e um à noite), aumentando-se para três comprimidos ao dia, se necessário. A dose de insulina é, simultaneamente, reduzida de 2 a 4 unidades a cada dois dias. Se a dose de insulina for maior que 40 unidades ao dia, é aconselhável hospitalizar o paciente para efetuar a combinação. A metformina é administrada na dose de dois comprimidos ao dia, aumentando-se para três comprimidos, se necessário. Simultaneamente, a dose diária de insulina é reduzida, a partir do primeiro dia, de 30 a 50%. Os valores da glicemia orientarão a diminuição progressiva ulterior das doses de insulina.

#### **Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal)**

A posologia é de, usualmente, 1000 a 1500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1700 a 2250 mg/dia). Para a apresentação de 1g, recomenda-se o uso de 1 a 2 comprimidos ao dia.

#### **ADVERTÊNCIAS**

O uso da metformina não elimina a necessidade de regime hipoglicídico em todos os casos de diabetes, assim como de regime hipocalórico e hipocalórico quando houver, associadamente, excesso de peso. Devem ser regularmente realizados os controles biológicos habituais do diabetes. Antes de iniciar o tratamento com a metformina, deve ser medida a creatinina sérica (nível sérico de creatinina < 1,5 mg/dl em homens adultos e < 1,4 mg/dl em mulheres adultas) e, a seguir, monitorada regularmente:

- uma vez ao ano, em pacientes com função renal normal;
- duas a quatro vezes ao ano, quando a creatinina sérica estiver no limite máximo normal, especialmente em pessoas idosas nas quais este limite é inferior.

É necessária cautela se houver qualquer elevação da creatinina sérica, por exemplo, no início da terapia diurética anti-hipertensiva. Se houver necessidade de realizar exames radiográficos com utilização de contrastes (urografia excretora, angiografia), deve-se interromper o tratamento com metformina 48 horas antes dos exames, só o reiniciando decorridas 48 horas após a realização dos exames, de maneira a evitar ocorrência de acidose láctica.

A metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica, complicação que, na ausência de tratamento específico, pode ser fatal. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida através da monitorização cuidadosa dos fatores de risco:

- Condições - a insuficiência renal aguda, orgânica ou funcional, desempenha papel predominante, uma vez que a falta de excreção urinária leva a acúmulo de metformina. São fatores predisponentes o diabetes mal controlado, a cetose, o jejum prolongado, o alcoolismo, a insuficiência hepato-celular, assim como qualquer estado de hipoxemia (insuficiência cardíaca congestiva necessitando medicação, infarto agudo do miocárdio, insuficiência respiratória, etc).

- Sinais premonitórios - o aparecimento de câibras musculares acompanhadas por alterações digestivas, dores abdominais e astenia intensa, em um paciente tratado com metformina, deve despertar a atenção do médico. O tratamento deve ser interrompido se houver elevação dos níveis sanguíneos de lactato, acompanhada de aumento da creatinina sérica. (Nota - as amostras de sangue para determinação do lactato devem ser tiradas com o paciente em repouso, sem utilizar garrote. Analisá-las imediatamente ou, caso necessário, transportá-las sobre gelo).

- Diagnóstico - a acidose láctica caracteriza-se por dispnéia acidótica, dores abdominais, hipotermia e, a seguir, coma. Os exames laboratoriais indicam redução no pH do sangue, nível sanguíneo de lactato superior a 5 mmol/l e elevação na relação lactato-piruvato.

- Incidência - na França, a incidência de acidose láctica em pacientes tratados com metformina é de 1 caso para 40.000 pacientes/ano. A metformina, em associação com a insulina, tem sido utilizada no tratamento do diabetes Tipo 1, em pacientes selecionados; os benefícios clínicos desta combinação, porém, não estão formalmente estabelecidos.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.**

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

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

#### **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Certos agentes hiperglicemiantes (corticoesteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais fenotiazinas, agentes simpaticomiméticos do tipo  $\beta_2$ , tetracosáctide, danazol, estrogênios, hormônios tireoidianos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoaniazida) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de metformina ou sua combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes ou terapia com insulina. Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos. Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando a acúmulo de metformina e risco, embora raro de acidose láctica. Igualmente pode ocorrer falência renal com acúmulo de metformina e risco de acidose láctica em decorrência da utilização intravascular de contrastes iodados, igualmente pode ocorrer falência renal, com acúmulo de metformina e risco de acidose láctica em decorrência da utilização intravascular de contrastes iodados, por isso a necessidade de suspender uso 48 horas antes dos exames. A metformina, usada isoladamente, raramente ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização de ação, quando é administrada em associação com insulina ou sulfoniluréias. Os medicamentos listados a seguir podem interagir com a metformina: furosemida, amilorida, tiazida, cimetidina, nifedipino, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinino, ranitidina, triamtereno, trimetropina, vancomicina, contraceptivos estrógenos, estrogênios, isoniazida, niacina, fenotiazina, fenitoína, agentes simpaticomiméticos, hormônios tireoideanos, clofibrato, inibidores da monoaminoxidase, probenecida, propranolol, rifabutina, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas, sulfoniluréias.

#### *Alterações nos exames laboratoriais*

Pode haver um resultado falso-positivo de cetonas na urina. Concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides podem estar reduzidas em usuários de metformina. Já a concentração de HDL pode estar ligeiramente aumentada, assim como a concentração de lactato no jejum pode estar aumentada.

#### **REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS**

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir. Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as freqüências são definidas em - muito comuns:  $>1/10$ ; comuns:  $>1/100$  e  $<1/10$ ; incomuns:  $>1/1000$  e  $<1/100$ ; raras:  $>1/10.000$  e  $<1/1000$ ; muito raras:  $<1/10.000$ ; casos isolados).

#### **Metabolismo e nutrição**

Muito raras: Acidose láctica (ver Advertências). Hipoglicemia. Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a longo prazo com metformina. Recomenda-se consideração da etiologia se o paciente apresentar anemia megaloblástica.

#### **Sistema nervoso central**

Comuns: distúrbios do paladar, cefaléia.

#### **Distúrbios gastrintestinais**

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dispepsia, flatulência, inapetência e perda de peso. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regridem 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 que se resolve com descontinuação do tratamento.

#### **Pele e tecido subcutâneo**

Muito raras: reações na pele tipo eritema, prurido e urticária.

Em dados de literatura, dados da farmacovigilância e dados de um estudo clínico controlado com uma população pediátrica com idade entre 10 e 16 anos tratados durante 1 ano, os relatos de eventos adversos foram similares em natureza e severidade aos dos adultos.

#### **SUPERDOSE**

A segurança da metformina é amplamente assegurada, uma vez que hipoglicemias não têm sido relatadas com o uso de metformina em doses de até 85g (máximo preconizado de 2,55 g). Entretanto nestas doses extremamente elevadas, chegando a 40 vezes à dose terapêutica, pode ocorrer acidose láctica, a qual deve ser tratada em ambiente hospitalar, através de hemodiálise.

#### **ARMAZENAGEM**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da umidade.

M.S. 1.0089.0193

Farmacêutico(a) responsável: Marcos A. Silveira Jr. - CRF/RJ-6403

Fabricado e comercializado por : Merck S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira.

Sob licença de:Merck Santé s.a.s.Lyon - França

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Nº do lote, datas de fabricação e de validade: vide embalagem externa.

