

# Glifage® XR

cloridrato de metformina 500 mg

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Glifage® XR 500 mg

Comprimidos de ação prolongada - Embalagem contendo 30 comprimidos de ação prolongada.

## USO ORAL - ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Glifage® XR 500 mg

Cada comprimido de ação prolongada contém:

cloridrato ..... de  
metformina\* .....  
..... 500 mg

(\* equivalente a 390 mg de metformina base).

Excipientes: estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose e celulose microcristalina.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### Ação esperada do medicamento

Tratamento do diabetes (normalização dos níveis elevados de açúcar no sangue; redução das complicações do diabetes).

### Indicações do medicamento

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 antiadiabéticos 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.

### Riscos do medicamento

#### Contra-indicações

Este medicamento não deve ser usado durante a gravidez e amamentação. 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.

#### 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.

- ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS, SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.
- ESTE MEDICAMENTO NÃO É INDICADO PARA CRIANÇAS ABAIXO DE 17 ANOS.
- 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  $\beta_2$ , tetracosactida, danazol, estrogênios, hormônios tireoidianos, fenitoina, 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.

### **Alterações nos exames laboratoriais**

Pode haver um resultado falso-positivo de cetonas na urina. Concentrações de colesterol total, LDL e triglicerídeos 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.

### **Modo de uso**

#### **Aspecto físico**

**Glifage® XR 500 mg** - Comprimidos biconvexos, oblongos, brancos a levemente amarelados com inscrição "500" em uma das faces.

#### **Como usar**

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.

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.

Este medicamento deve ser tomado diariamente, sem interrupção, exceto quando orientada pelo médico.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros sem serem mastigados durante o jantar. Sempre ingira os comprimidos junto com a comida.

Os componentes inertes dos comprimidos podem ocasionalmente aparecer intactos nas fezes como uma massa hidratada parecida com o comprimido original.

Caso haja esquecimento de administração de uma dose, deve-se tomar a dose seguinte no horário habitual. A dose de Glifage® XR não deve ser tomada dobrada.

### **Dosagem**

#### **Glifage XR® 500 mg**

A dose terapêutica inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 4 comprimidos, equivalentes a 2,0 g de metformina (sempre no jantar).

Em pacientes que já fazem uso de metformina, a dose inicial de Glifage® XR deve ser equivalente à dose diária total de Glifage®.

Se o controle glicêmico não for alcançado com a dose máxima diária uma vez ao dia, a mesma dose pode ser considerada, mas dividida ao longo do dia de acordo com o seguinte esquema:  
Glifage® XR 500 mg - 2 comprimidos durante o café da manhã e 2 comprimidos durante o jantar.

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

A metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes.

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 Glifage® XR 500 mg) em uma única tomada. 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.

- SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.
- NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.
- SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.
- NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

- ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

#### **Reações adversas**

A metformina pode ocasionar, em alguns pacientes, reações digestivas desagradáveis, do tipo náuseas, vômitos e diarreia. Essas reações costumam ser mais frequentes no início do tratamento, desaparecendo espontaneamente na maioria dos casos. A ocorrência dessas reações pode ser reduzida, tomando-se o medicamento durante as refeições. Podem ocorrer distúrbios do paladar e dor de cabeça. Reações de pele tipo vermelhidão e coceira, embora muito raras, também podem ocorrer. Da mesma forma, muito raramente, podem ocorrer acidose láctica (ver “Advertências”), hipoglicemia e 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. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

#### **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.

#### **Cuidados de conservação**

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

- **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

##### **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 sulfoniluréias.

A metformina reduz a hiperglicemia através de:

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

A ação periférica da metformina sobre a resistência à insulina está associada com possível ação pós-receptora, independente da melhora na ligação da insulina com os receptores insulínicos.

Além de sua ação antidiabética, a metformina tem, no homem, efeito protetor sobre os fatores de risco de angiopatia, diretamente ou através de sua ação sobre a resistência à insulina. Isso foi evidenciado em estudos controlados de média ou longa duração, com doses terapêuticas:

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

De acordo com o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou per 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.

#### *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%.

Após uma dose oral única de Glifage® XR, C<sub>max</sub> é alcançada em uma média de 4 a 8 horas. Picos plasmáticos são aproximadamente 20% menores comparados a mesma dose de Glifage®. No entanto, a extensão de absorção (medido pela ASC) é similar ao Glifage®.

A extensão de absorção da metformina de Glifage® XR na dose única diária de 2g é similar a dose total diária de Glifage® 1g administrada duas vezes ao dia. Após administração repetida de Glifage® XR, a metformina não acumulou no plasma.

A metformina não é metabolizada, circulando em forma livre. A fração ligada às 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 aos resultados clínicos não foram demonstrados.

Em Diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em um grupo selecionado de pacientes, mas o benefício clínico desta combinação não foi formalmente estabelecido.

### **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; 352:854-865

### **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 insulino-terapia 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 (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.**

### **Modo de usar**

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.

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.

Este medicamento deve ser tomado diariamente, sem interrupção, exceto quando orientada pelo médico.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros sem serem mastigados durante o jantar. Sempre ingira os comprimidos junto com a comida.

Os componentes inertes dos comprimidos podem ocasionalmente aparecer intactos nas fezes como uma massa hidratada parecida com o comprimido original.

Caso haja esquecimento de administração de uma dose, deve-se tomar a dose seguinte no horário habitual. A dose de Glifage® XR não deve ser tomada dobrada.

### **Posologia**

#### **Glifage® XR 500 mg**

A dose terapêutica inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 4 comprimidos, equivalentes a 2,0 g de metformina (sempre no jantar).

Em pacientes que já fazem uso de metformina, a dose inicial de Glifage® XR deve ser equivalente à dose diária total de Glifage®.

Se o controle glicêmico não for alcançado com a dose máxima diária uma vez ao dia, a mesma dose pode ser considerada, mas dividida ao longo do dia de acordo com o seguinte esquema:

Glifage® XR 500 mg - 2 comprimidos durante o café da manhã e 2 comprimidos durante o jantar.

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

A metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes.

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 Glifage® XR 500 mg) em uma única tomada. 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.

### **Advertências**

**O uso da metformina não elimina a necessidade de regime hipoglicídico em todos os casos de diabetes, assim como de regime hipoglicídico 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 reiniciando-o 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.

#### **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 17 anos.

#### **Interações medicamentosas**

Certos agentes hiperglicemiantes (corticoesteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais fenotiazinas, agentes simpaticomiméticos do tipo  $\beta_2$ , tetracosactida, danazol, estrogênios, hormônios tireoidianos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoniazida) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de metformina ou sua combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes ou terapia com insulina. Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos. Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando a acúmulo de metformina e risco, 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, trimetopina, 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 triglicerídeos 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**

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.

**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 luz e umidade.

- **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

- Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

M.S. 1.0089.0340

Farm. Resp.: Marcos A. Silveira Jr. - CRF-RJ nº 6403

Fabricado por: Merck Santé, s.a.s.- Semoy- França

Para: Merck, S.A. - Santiago de Chile - Chile



Importado por:

**MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira.

Sob licença de:

Merck Santé s.a.s.