

METFORMIX™

cloridrato de metformina

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Comprimidos revestidos – via oral.

METFORMIX 500 mg ou 850 mg – embalagens contendo 24 ou 48 comprimidos revestidos.

USO ADULTO**Composição**

Cada comprimido revestido contém 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina.

Excipientes: povidona, estearato de magnésio, croscarmelose sódica, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**Como este medicamento funciona?**

O diabetes *mellitus* tipo 2 se desenvolve quando o corpo não produz insulina suficiente ou a insulina que o seu corpo produz não funciona como deveria pela presença de uma condição chamada resistência insulínica. O METFORMIX é uma medicação que atua na resistência insulínica ajudando o corpo a utilizar melhor a insulina que o corpo produz. A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas e que é responsável pelo controle dos níveis de açúcar no sangue. Desta forma, a medicação controla o diabetes e reduz as complicações decorrentes tanto do aumento do açúcar do sangue quanto as complicações decorrentes da resistência insulínica.

Mesmo que você esteja iniciando agora o uso de medicação antidiabética, é importante que você continue a seguir a dieta e/ou exercício indicados a você.

Por que este medicamento foi indicado?

O METFORMIX é um medicamento oral que é usado para tratar pacientes com diabetes tipo 2 cuja condição não pode ser controlada pela dieta e exercício sozinhos. Esta medicação pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais, como as sulfonilureias, tiazolenedionas, meglitinidas, inibidores da dipeptidil-peptidase 4 (DPP-4) ou insulina. Pode ser também utilizado para o tratamento do diabetes tipo 1 em complementação à insulinoterapia ou para síndrome dos ovários policísticos.

Se você tiver alguma dúvida sobre o porquê desse medicamento ter sido indicado a você, pergunte ao seu médico.

Quando não devo usar este medicamento?

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas a você pelo seu médico mesmo se forem diferentes das informações contidas nesta bula.

Não tome METFORMIX:

- ♦ Se for alérgico (hipersensível) a metformina ou qualquer componente de METFORMIX.
- ♦ Se você tem problemas nos rins;
- ♦ Se você teve recentemente um ataque do coração, tem insuficiência cardíaca, ou tem problemas circulatórios graves, incluindo choque, ou dificuldades respiratórias;
- ♦ Se você tem ou teve complicações sérias com o seu diabetes, como cetoacidose diabética (uma complicação do diabetes envolvendo perda rápida de peso, náusea ou vômito) ou coma diabético;
- ♦ Se você for submetido à exames radiográficos com uso de contraste (um tipo específico de exame radiográfico envolvendo o uso de contraste injetável). Você deverá interromper temporariamente o tratamento com METFORMIX no dia e nos próximos dias que se seguem à realização deste procedimento.

Se qualquer uma das condições acima se aplicarem a você, **fale com o seu médico antes de tomar METFORMIX.**

Cuidados especiais com METFORMIX

- ♦ METFORMIX não deve ser usado para o tratamento de uma condição chamada cetoacidose diabética.
- ♦ Se você sentir um ou mais dos seguintes sintomas: frio e desconforto, dor muscular, sonolência, náusea ou vômito grave, dor abdominal, tontura, batimento cardíaco irregular (palpitação) ou respiração acelerada. Muito raramente, pacientes tomando cloridrato de metformina (substância ativa de METFORMIX) podem desenvolver uma condição chamada acidose láctica (muito ácido láctico no sangue). Isso é mais comum ocorrer em pacientes cujos rins não estão funcionando adequadamente.
- ♦ Se você sentir náusea, sudorese, fraqueza, tontura, tremor ou dor de cabeça, que são sinais de nível de açúcar sanguíneo (glicose) baixo, que podem ocorrer devido à falta de comida, exercício físico vigoroso sem ingestão de comida ou pela ingestão excessiva de álcool (geralmente não ocorre com o uso isolado de METFORMIX).

Se você sentir algum desses sintomas, **pare de tomar METFORMIX e consulte um médico imediatamente.**

- ♦ Se você for submetido a uma operação sob anestesia geral, você pode precisar parar de tomar METFORMIX por alguns dias, antes e depois do procedimento;
- ♦ Se você toma álcool excessivamente, tanto todos os dias quanto somente esporadicamente;

- ♦ Se você tem doença no fígado;
- ♦ Se o controle do seu nível de açúcar sanguíneo piorar repentinamente, se você apresentar testes sanguíneos anormais ou se sentir doente, contate seu médico.

Se qualquer uma das condições acima se aplicarem a você, fale com o seu médico.

Monitorando seu tratamento com METFORMIX

Seu médico deve assegurar que os seguintes testes sejam realizados:

- ♦ Testar regularmente o sangue e a urina para açúcar.
- ♦ Checar a função dos seus rins:
 - no início do tratamento;
 - ao menos uma vez ao ano enquanto você estiver em tratamento;
 - mais frequentemente se você for idoso.
- ♦ Pode-se realizar uma checagem dos níveis de vitamina B₁₂ pelo menos a cada dois a três anos.

Tomando METFORMIX com comida e bebida

METFORMIX pode ser tomado junto de uma refeição para minimizar os efeitos colaterais da metformina. Durante o uso do medicamento, evite o consumo de álcool ou reduza-o a um mínimo. Nunca ingira o medicamento junto com bebidas alcoólicas. Algumas doenças ou o uso de certos medicamentos tais como corticosteroides, alguns diuréticos e salbutamol podem causar uma perda do controle do diabetes.

METFORMIX e idosos

Uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal e a medicação é eliminada, fundamentalmente pelos rins, o produto deve ser usado com cautela em pacientes idosos. Pacientes idosos devem receber dose inicial e de manutenção 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.

METFORMIX e crianças

Não há informações disponíveis sobre o uso de METFORMIX em crianças (menores de 10 anos). O uso de METFORMIX nesses pacientes não é, portanto, recomendado.

Mulheres grávidas

Avise o seu médico se você está, acha que está ou esteja planejando ficar grávida. Seu médico discutirá com você o risco potencial de tomar METFORMIX durante a gravidez.

Peça auxílio ao seu médico antes de tomar qualquer medicamento durante a gravidez.

Mães amamentando

Não amamente durante o tratamento de METFORMIX.

Peça auxílio ao seu médico antes de tomar qualquer medicamento durante a amamentação.

Dirigindo ou operando máquinas

Este medicamento não causa hipoglicemia quando utilizado isoladamente, portanto não interfere na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, os pacientes devem estar atentos aos sintomas hipoglicêmicos quando METFORMIX for utilizado em associação a outros antiabéticos orais como sulfonilureias e/ou insulina.

Tomando outros medicamentos

Avise o seu médico se você está tomando ou tomou qualquer outro medicamento recentemente. Lembre-se também daqueles que não foram prescritos por um médico. Isto é particularmente importante para os seguintes medicamentos:

- ♦ Certos medicamentos utilizados para tratar infecções (p.ex. vancomicina, trimetoprima);
- ♦ Certos medicamentos utilizados para tratar inflamações (p.ex. corticosteroides);
- ♦ Certos medicamentos utilizados para tratar pressão alta (p.ex. amilorida, triantereno, nifedipino, diuréticos);
- ♦ Certos medicamentos utilizados para tratar batimentos cardíacos irregulares (p.ex. digoxina, quinidina);
- ♦ Certos medicamentos utilizados para reduzir a dor (p.ex. morfina);
- ♦ Certos medicamentos utilizados para tratar distúrbios do estômago (p.ex. cimetidina, ranitidina);
- ♦ Certos medicamentos utilizados para tratar alguns distúrbios psiquiátricos (p.ex. fenotiazina);
- ♦ Certos medicamentos utilizados para tratar distúrbios da tiroide;
- ♦ Contraceptivos orais, certos medicamentos utilizados para reduzir os sintomas nas mulheres em menopausa ou osteoporose (p.ex. estrogênio).

Não beba álcool excessivamente ou tome medicamentos que contenham álcool enquanto estiver tomando METFORMIX.

Esse medicamento pertence à categoria de risco na gravidez B, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contra-indicado a menores de 10 anos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

Como devo usar este medicamento?

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas a você pelo seu médico mesmo se forem diferentes das informações contidas nessa bula. Não tome mais METFORMIX do que o seu médico prescreveu.

Aspecto físico

Comprimido de metformina de 500 mg: revestido, redondo e branco.

Comprimido de metformina de 850 mg: revestido oblongo e branco.

Características organolépticas

Odor e sabor característicos.

Quanto e como tomar METFORMIX

Seu médico falará exatamente quantos comprimidos de METFORMIX tomar.

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 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).

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).

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um copo de água e junto com alimentos. O tratamento deve ser iniciado com doses pequenas que podem ser gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia. 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. 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.

Por quanto tempo tomar METFORMIX

Continue tomando METFORMIX todos os dias por quanto tempo o seu médico disser para fazê-lo. Este pode ser um tratamento de longo prazo. O seu médico monitorará regularmente sua condição para checar se o tratamento está surtindo o efeito desejável.

Não pare de tomar METFORMIX a menos que o seu médico diga para fazê-lo.

Se você tiver dúvida sobre quanto tempo tomar METFORMIX, fale como seu médico.

Se você esquecer de tomar METFORMIX

É aconselhável tomar seu medicamento no mesmo horário todos os dias. Se você se esquecer de tomar METFORMIX, tome-o assim que você se lembrar e tome a sua próxima dose no horário usual. Entretanto, se está quase no horário da próxima dose, não tome a dose esquecida. Não tome uma dose dobrada para compensar o comprimido esquecido.

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.

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.

Quais os males que este medicamento pode causar?

A metformina pode ocasionar, em alguns pacientes, distúrbios gastrointestinais tais como náuseas, dor abdominal, flatulência, diarreia, vômitos entre outros, principalmente no início do uso da metformina, desaparecendo espontaneamente na maioria dos casos. Ocasionalmente, podem ocorrer dor de cabeça, tontura e fadiga. A ocorrência dessas reações pode ser reduzida, tomando-se o medicamento durante as refeições. Informe a seu médico se aparecerem reações desagradáveis.

Se você notar qualquer outra reação adversa não mencionada nessa bula, por favor, informe o seu médico.

Algumas reações adversas que podem ser graves

Você deve interromper o tratamento com METFORMIX e procurar imediatamente seu médico se você apresentar os seguintes sintomas:

- ♦ Frio, desconforto, dor muscular, sonolência, náusea ou vômito grave, dor abdominal, perda de peso inexplicável, tontura, batimento cardíaco irregular (palpitação) ou respiração ofegante (sintomas de acidose láctica).
- ♦ Face, língua ou garganta inchadas, dificuldade para engolir, dificuldade para respirar, aparecimento repentino de erupção cutânea ou urticária (sintomas de reação alérgica grave).

Se você sentir qualquer uma dessas reações, fale com o seu médico imediatamente.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Se você tomar acidentalmente muitos comprimidos ou se outra pessoa tomar o seu medicamento, **fale com o seu médico imediatamente**. Você pode precisar de cuidados médicos. Mostre a eles o medicamento, se possível. A metformina é, em geral, um produto pouco tóxico, mas seu médico deve ser sempre notificado caso haja uma ingestão excessiva de qualquer medicação.

Onde e como devo guardar este medicamento?

- ♦ Não use após a data de validade indicada na caixa.
- ♦ Mantenha na sua embalagem original.
- ♦ Não use nenhuma caixa de METFORMIX que esteja danificada ou que mostre sinais de adulteração.
- ♦ Mantenha METFORMIX em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANÇE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE***Propriedades farmacodinâmicas***

O cloridrato de metformina melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, diminuindo a glicemia tanto basal quanto pós-prandial. O cloridrato de metformina diminui a produção hepática de glicose, a absorção intestinal da glicose e aumenta a sensibilidade à insulina através do aumento da captação e da utilização periférica da glicose. Ao contrário das sulfonilureias, o cloridrato de metformina não causa hipoglicemia em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 nem em pessoas não-diabéticas (exceto em circunstâncias especiais) e não causa hiperinsulinemia. Com a terapia do cloridrato de metformina, a secreção de insulina permanece inalterada enquanto os níveis de insulina no jejum e a resposta à insulina plasmática durante o dia podem, na verdade, diminuir.

O cloridrato de metformina estimula a síntese intracelular do glicogênio, através da ação sobre a glicogênio sintase e aumenta a capacidade de transporte de tipos específicos de transportadores de membranas de glicose (GLUT-1 e GLUT-4).

Em humanos, independente da sua ação sobre a glicemia, o cloridrato de metformina tem efeitos favoráveis ao metabolismo de lipídeos, como demonstrado pelo uso de doses terapêuticas em estudos clínicos controlados de médio ou longo prazo: o cloridrato de metformina reduz os níveis de colesterol total, LDLc e a apolipoproteína B; aumenta a fração HDL e a apolipoproteína A. Melhora portanto, a relação HDL/ colesterol total.

- ♦ Melhora da hipofibrinólise associada com resistência insulínica na obesidade e no diabetes.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de cloridrato de metformina de 500 mg administrados durante o jejum é aproximadamente 50-60%. Estudos utilizando doses únicas de cloridrato de metformina de 500 a 1.500 mg, e 850 a 2.550 mg, indicaram que não há proporcionalidade entre a dose e a biodisponibilidade da medicação, e isso está mais relacionado à absorção diminuída do que a uma alteração na eliminação. Os alimentos diminuem a extensão e retardam levemente a absorção do cloridrato de metformina, conforme demonstrado pelo pico de concentração plasmática média (C_{max}) aproximadamente 40% menor, uma área sob a curva de concentração plasmática ao longo do tempo (ASC) 25% menor, e um tempo de pico de concentração plasmática (T_{max}) prolongado por 35 minutos quando administrado um comprimido de 850 mg de metformina em dose única com alimento, comparado com a administração do mesmo comprimido em jejum. A relevância clínica dessa diminuição é desconhecida.

Metabolismo

A metformina não é metabolizada, circulando em forma livre.

Distribuição

O volume de distribuição aparente (V/F) do cloridrato de metformina, após doses únicas orais de 850 mg é, em média, de 654 ± 358 L. A fração do cloridrato de metformina ligado às proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante, ao contrário das sulfonilureias, que se ligam em 90% às proteínas. Em função do tempo, o cloridrato de metformina se compartimentaliza nos eritrócitos. Nas doses clínicas e esquemas de dosagem usuais, as concentrações plasmáticas do cloridrato de metformina no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 24-48 horas e são geralmente < 1 microgramas/mL. Durante estudos clínicos controlados de cloridrato de metformina, os níveis plasmáticos máximos não excederam 5 microgramas/mL, mesmo nas doses máximas.

Eliminação e Excreção

Estudos com doses únicas intravenosas em voluntários normais demonstraram que o cloridrato de metformina é excretado inalterado na urina e não sofre metabolização hepática (nenhum metabólito foi identificado em humanos) nem excreção biliar. A depuração renal é aproximadamente 3,5 vezes maior do que a depuração da creatinina, indicando que a secreção tubular é a rota principal de eliminação. Após a administração oral, nas primeiras 24 horas aproximadamente 90% do fármaco absorvido é eliminado via renal, com uma meia-vida de eliminação plasmática de aproximadamente 6,2 horas. No sangue, a meia-vida de eliminação é aproximadamente 17,6 horas, sugerindo que a massa eritrocitária seja um compartimento de distribuição.

Populações Especiais

Gênero

Os parâmetros farmacocinéticos do cloridrato de metformina não foram significativamente diferentes entre voluntários normais e pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, quando analisados de acordo com o gênero (homens = 19, mulheres = 16). Similarmente, em estudos clínicos controlados em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, o efeito anti-hiperglicemiante do cloridrato de metformina foi comparável em homens e mulheres.

Insuficiência Hepática

Nenhum estudo de farmacocinética foi conduzido com cloridrato de metformina em pacientes com insuficiência hepática, portanto a metformina não é indicada em pacientes com esta condição.

Insuficiência Renal

A metformina é excretada por via urinária de forma inalterada e muito rápida. Em caso de insuficiência renal, a meia-vida da metformina é aumentada, expondo a risco de acumulação e de acidose láctica. Insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves contraindicam o uso desta medicação.

Idosos

Dados limitados dos estudos controlados de farmacocinética do cloridrato de metformina em voluntários idosos saudáveis sugerem que a depuração plasmática total do cloridrato de metformina é diminuída, a meia-vida prolongada e C_{max} aumentado, quando comparados a voluntários jovens saudáveis. Com esses dados, aparentemente a alteração na farmacocinética do cloridrato de metformina relacionada à idade é primariamente devida a uma alteração na função renal.

METFORMIX não deve ser iniciado em pacientes ≥ 80 anos de idade a menos que a medida da depuração de creatinina demonstre que a função renal não está reduzida.

População Pediátrica

A metformina não é indicada para crianças abaixo de 10 anos.

Gravidez

Alguns estudos pequenos mostram que a metformina é segura durante a gestação, porém até o momento recomenda-se que mulheres grávidas não utilizem o produto.

Lactação

A metformina é eliminada pelo leite materno em quantidades insignificantes, porém seu uso durante a amamentação não é recomendado.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos do cloridrato de metformina não revelaram danos especiais para humanos baseado nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução.

Têm sido realizados estudos de carcinogenicidade em longo prazo com o cloridrato de metformina

em ratos (duração de dose 104 semanas) e camundongos (duração de dose de 91 semanas) em doses de até e incluindo 900 mg/kg/dia e 1.500 mg/kg/dia, respectivamente. Essas doses são ambas aproximadamente quatro vezes a dose máxima diária recomendada a humanos de 2.000 mg baseada na superfície corpórea. Nenhuma evidência de cacinogenicidade com o cloridrato de metformina foi encontrada tanto em camundongos machos quanto em fêmeas. Similarmente, não foi observado potencial tumorigênico com o cloridrato de metformina em ratos machos. Houve, entretanto, um aumento na incidência de pólipos benignos de estroma uterino em ratos fêmeas tratados com 900 mg/kg/dia.

Não houve evidência de potencial mutagênico do cloridrato de metformina nos seguintes testes *in vitro*: teste Ames (*S. typhimurium*), e teste de mutação genética (células de linfoma de camundongos) ou teste de aberrações cromossômicas (linfócitos humanos). Os resultados do teste *in vivo* de micronúcleos de camundongo foram negativos também.

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 no 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-ano) em comparação a dieta isolada (43,3 eventos/ 1000 pacientes-ano), $p = 0,0023$, e em comparação aos grupos em uso de sulfonilureia combinada e ao em uso de monoterapia com insulina (40,1 eventos/ 1000 pacientes-ano), $p = 0,0034$.
- Uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao diabetes: metformina 7,5 eventos/ 1000 pacientes-ano, dieta isolada 12,7 eventos-pacientes-ano, $p = 0,017$;
- Uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade em geral: metformina 13,5 eventos/ 1000 pacientes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 eventos/ 1000 pacientes-ano ($p = 0,011$), e em comparação com grupos em uso de sulfonilureia combinada e ao em uso de monoterapia de insulina 18,9 eventos / 1000 pacientes-ano ($p = 0,021$);
- Uma redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/ 1000 pacientes-ano, dieta isolada 18 eventos/ 1000 pacientes-ano ($p = 0,01$).

Para metformina utilizada como terapia de segunda linha, em combinação com sulfonilureia, os benefícios relacionados aos resultados clínicos não foram demonstrados. Em diabéticos 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.

Indicações

Pacientes diabéticos tipo 2

METFORMIX é indicado como um adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

- Como monoterapia.
- Em combinação às sulfonilureias (SU), às meglitinidas, às tiazolenedionas (TZD), aos inibidores da DPP-4 ou à insulina quando dieta, exercício e um único agente antidiabético não resultarem em um controle glicêmico adequado.

A manutenção do diabetes deve sempre incluir o controle da dieta. Restrição calórica, perda de peso e exercício são essenciais para o tratamento apropriado do paciente diabético. Isso é importante não só para o tratamento primário do diabetes, mas também como um adjuvante à terapia medicamentosa.

Se o METFORMIX for usado 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 METFORMIX. Se o hipoglicemiante que você estiver usando for a clorpropamida, a troca para METFORMIX deve ser feita progressivamente ficando atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo.

Pacientes diabéticos do tipo 1

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 *Stain-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).

Contraindicações

METFORMIX é contraindicado em caso de:

- Conhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes dos produtos (veja “Composição”).
- Insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (creatinina sérica maior ou igual a 1,5 mg/dL em homens adultos e maior ou igual a 1,4 mg/dL em mulheres adultas: este valor limite deve ser reduzido de acordo com a idade fisiológica e a massa muscular);
- Insuficiência cardíaca congestiva necessitando tratamento medicamentoso, infarto agudo do miocárdio;
- Patologias agudas comportando risco de alteração da função renal: desidratação (diarreias, vômitos), febre, estados infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção urinária, pneumopatia);
- Insuficiência hepatocelular, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo crônico;
- Cetoacidose diabética ou coma hiperosmolar;
- Reconhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do produto.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Via oral.

METFORMIX deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Posologia

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. 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.

Comprimidos de 500 mg

A dose inicial usual 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).

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).

Advertências

Acidose lática

A acidose lática é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que pode ocorrer devido ao acúmulo do cloridrato de metformina. Casos relatados de acidose lática em pacientes em tratamento com cloridrato de metformina ocorreram primariamente em pacientes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose lática pode e deve ser reduzida também pela avaliação de outros fatores de risco, como diabetes mal controlado, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer outra condição associada a hipóxia (veja “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

Diagnóstico da acidose lática

A acidose lática é caracterizada pela dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia seguida de coma. Achados laboratoriais diagnósticos incluem pH sanguíneo baixo, lactato plasmático acima de 5 mmol/L e intervalo aniônico e taxa lactato/piruvato aumentados. Se houver suspeita de acidose metabólica, deve-se descontinuar o tratamento com o medicamento e o paciente hospitalizado imediatamente (veja “Superdose”).

Monitoramento da função renal

O cloridrato de metformina é conhecido por ser substancialmente excretado pelos rins, e o risco de acúmulo do mesmo e de acidose lática aumenta de acordo com a gravidade do

comprometimento da função renal. Pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite superior de normalidade para a idade não devem receber METFORMIX. Uma vez que o avanço da idade está associado à redução da função renal, METFORMIX deve ser cuidadosamente titulado em idosos a fim de estabelecer a dose mínima para um efeito glicêmico adequado, e a função renal deve ser monitorada regularmente. Deve-se ter cuidado especial em situações onde função renal possa se tornar insuficiente, por exemplo, ao iniciar terapia anti-hipertensiva ou diurética ou quando iniciar tratamento com fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE). A função renal deve ser avaliada e ser normal antes do início do tratamento com METFORMIX, e, então, avaliada pelo menos uma vez ao ano em pacientes com função renal normal e duas a quatro vezes ao ano em pacientes com os níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade. Pacientes nos quais a disfunção renal é precoce, devem ter suas funções renais avaliadas mais frequentemente. METFORMIX deve ser descontinuado se houver evidências de insuficiência renal.

Medicação concomitante que pode afetar a função renal ou as características do cloridrato de metformina

Deve-se utilizar com cautela as medicações concomitantes que possam afetar a função renal, que resultem em alterações hemodinâmicas significativas ou em acúmulo do cloridrato de metformina, tais como os fármacos catiônicos que são eliminados pela secreção tubular (veja “Interações medicamentosas”).

Administração de materiais de contrastes iodados intravasculares

METFORMIX deve ser temporariamente descontinuado em pacientes que se submeterão a estudos radiológicos envolvendo a administração intravascular de contrastes iodados, uma vez que o uso de tais produtos pode resultar em alterações agudas da função renal e aumento do risco de acidose láctica. Em pacientes que se submeterão a esses estudos, METFORMIX deve ser temporariamente descontinuado 48 horas antes do procedimento e pelas 48 horas subsequentes ao procedimento e reinstituído apenas após a função renal ser reavaliada e se apresentar normal.

Gravidez

Alguns estudos pequenos mostram que a metformina é segura durante a gestação, porém até o momento não recomenda-se que mulheres grávidas utilizem o produto.

Estado de hipóxia

Choque cardiovascular, insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto agudo do miocárdio e outras condições caracterizadas pela hipoxemia têm sido associadas à acidose láctica e também podem causar azotemia pré-renal. Se esses eventos ocorrerem em pacientes recebendo METFORMIX, a medicação deve ser imediatamente descontinuada.

Procedimentos cirúrgicos

O uso de METFORMIX deve ser temporariamente suspenso para qualquer procedimento cirúrgico (exceto procedimentos menores não associados à restrição da ingestão de comida e fluidos) e não deve ser reiniciado até que o paciente volte a ingestão oral e a função renal ter sido avaliada e ser normal.

Ingestão de álcool

O álcool é conhecido por potencializar os efeitos do cloridrato de metformina no metabolismo do lactato. Pacientes devem ter cautela com a ingestão excessiva de álcool enquanto receberem METFORMIX.

Insuficiência hepática

Uma vez que a insuficiência hepática tem sido associada a alguns casos de acidose láctica, um risco associado ao cloridrato de metformina, METFORMIX deve ser evitado em pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de doença hepática.

Níveis de vitamina B₁₂

O cloridrato de metformina tem sido associado à diminuição dos níveis séricos de vitamina B₁₂, sem manifestações clínicas, em aproximadamente 7% dos pacientes. Essa diminuição é muito raramente associada à anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação do cloridrato de metformina e/ou suplementação de vitamina B₁₂. É aconselhável medir os parâmetros hematológicos, pelo menos anualmente, nos pacientes recebendo METFORMIX e qualquer anormalidade aparente deve ser investigada e tratada. Alguns indivíduos (p.ex. aqueles com ingestão ou absorção inadequada de vitamina B₁₂ ou cálcio) parecem ser predispostos a desenvolver hipovitaminose B₁₂. Nesses pacientes, pode ser útil medir a vitamina B₁₂ sérica rotineiramente, a intervalos no mínimo de dois a três anos.

Alteração no estado clínico de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 previamente controlado

Um paciente com diabetes *mellitus* tipo 2 previamente bem controlado com METFORMIX que desenvolve anormalidades laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga ou pobremente definida) deve ser imediatamente avaliado para cetoacidose e/ou acidose láctica. Se qualquer uma das duas formas de acidose ocorrer, METFORMIX deve ser imediatamente interrompido e se deve iniciar medidas apropriadas.

Hipoglicemia

A hipoglicemia geralmente não ocorre nos pacientes recebendo METFORMIX sozinho, mas pode ocorrer quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercícios vigorosos não são compensados pela suplementação calórica, ou com o uso de etanol. Pode ocorrer ainda em pacientes onde há uso concomitante de outros medicamentos antidiabéticos como sulfonilureias e/ou insulina. Idosos, pacientes debilitados ou subnutridos e aqueles com insuficiência adrenal ou

pituitária ou com intoxicação por álcool são susceptíveis aos efeitos hipoglicêmicos. A hipoglicemia pode ser difícil de reconhecer em idosos e em pessoas tomando fármacos beta-bloqueadores adrenérgicos.

Perda do controle glicêmico

Quando um paciente estável em um regime diabético é exposto ao estresse como febre, trauma, infecção, cirurgia, entre outros, pode ocorrer a perda temporária do controle glicêmico. Nesses casos, pode ser necessário suspender METFORMIX e administrar temporariamente a insulina. METFORMIX pode ser reinstituído após o episódio agudo ter sido controlado.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Nenhum estudo sobre o efeito da habilidade de dirigir ou operar máquinas foi realizado. Os pacientes que possam sentir tontura devem, então, evitar dirigir veículos ou operar máquinas. Este medicamento não causa hipoglicemia quando utilizado isoladamente, porém atenção é recomendada quanto aos sintomas hipoglicêmicos especialmente quando METFORMIX for utilizado em associação a outros antidiabéticos orais como sulfonilureias e/ou insulina.

Interações medicamentosas

As interações seguintes são conhecidas para o cloridrato de metformina:

furosemida – a furosemida aumentou a C_{max} e a ASC sanguínea do cloridrato de metformina, sem alterar sua depuração renal. O cloridrato de metformina diminuiu a C_{max} , a ASC sanguínea da furosemida, sem alterar sua depuração renal.

nifedipino – o nifedipino aumentou a absorção, a C_{max} e a ASC do cloridrato de metformina e sua quantidade excretada na urina. O cloridrato de metformina apresentou efeitos mínimos sobre o nifedipino.

glibenclamida – a glibenclamida não alterou os parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos do cloridrato de metformina. Foram observadas diminuições na C_{max} e na ASC sanguínea da glibenclamida, mas foram altamente variáveis. Então a relevância clínica desse achado não foi clara.

Fármacos catiônicos – fármacos catiônicos (p.ex. amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinino, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) que são eliminados pela secreção tubular renal, teoricamente têm potencial para interagirem com o cloridrato de metformina por competirem por um sistema de transporte renal comum. Dessa forma, foi observado que com a cimetidina há um aumento de 60% e 40% na concentração plasma/sangue e ASC do cloridrato de metformina, respectivamente. O cloridrato de metformina não demonstrou ter efeito sobre a farmacocinética da cimetidina. Embora tais interações permaneçam teóricas (exceto para a cimetidina), é recomendado o monitoramento dos pacientes e das doses de cloridrato de metformina e dessas medicações.

Outras – alguns fármacos tendem a produzir hipoglicemia e outros podem levar a perda do controle glicêmico. Esses fármacos incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticosteroides, fenotiazinas, produtos para tireoide, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), fármacos bloqueadores do canal de cálcio e isoniazida. É recomendado monitorar o controle glicêmico e ajustar a dose do cloridrato de metformina quando tais fármacos são administrados ou descontinuados para esses pacientes.

Há um risco aumentado de acidose láctica quando da intoxicação aguda por álcool (particularmente nos casos de jejum, subnutrição ou insuficiência hepática). Evitar o consumo de álcool e produtos medicinais contendo álcool (veja “Advertências”).

Reações adversas a medicamentos

Reações adversas conhecidas do cloridrato de metformina estão resumidas na Tabela

Tabela - Reações adversas conhecidas para o cloridrato de metformina

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Muito rara	Diminuição da absorção da vitamina B ₁₂ *, acidose láctica
------------	---

Distúrbios do sistema nervoso

Comum	Distúrbios do paladar, cefaleia
-------	---------------------------------

Distúrbios gastrointestinais

Muito comum	Náusea, vômito, diarreia, dispepsia, flatulência, dor abdominal, perda de apetite e perda de peso.
-------------	--

Distúrbios hepatobiliares

Muito rara	Anormalidades no teste da função hepática, hepatite**
------------	---

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Muito rara	Reações cutâneas como eritema, prurido, urticária
------------	---

* Um decréscimo na absorção da vitamina B₁₂ com diminuição dos seus níveis séricos tem sido raramente observado em pacientes tratados com cloridrato de metformina em longo prazo, e parece, geralmente, não ter relevância clínica. Recomenda-se considerar tal etiologia se um paciente apresentar anemia megaloblástica.

** Têm sido relatados casos isolados de anormalidades no teste da função hepática ou hepatite que são resolvidos com a descontinuação do cloridrato de metformina.

Eventos gastrointestinais indesejáveis ocorrem mais frequentemente durante a iniciação da terapia e se resolve espontaneamente na maioria dos casos. Para evitá-los, recomenda-se que a metformina seja administrada em 2 doses diárias durante ou após a alimentação. Um aumento lento na dose também pode aumentar a tolerabilidade gastrointestinal.

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

Superdose

Sinais e sintomas

A segurança da metformina é amplamente conhecida, uma vez que hipoglicemias não têm sido relatadas com o uso de metformina em doses de até 85g (dose máxima recomendada é de 2,55g). Entretanto, nestas doses extremamente elevadas, chegando a 40 vezes a dose máxima terapêutica, pode ocorrer acidose láctica.

Gerenciamento

Se houver aparecimento de acidose láctica durante tratamento com metformina, deve-se internar o paciente para tratamento adequado. É possível aliviar os sintomas digestivos que ocorrem em alguns pacientes, principalmente no início do tratamento, através da administração de pós inertes que revestem a mucosa gastrointestinal, derivados atropínicos ou antiespasmódicos.

O cloridrato de metformina é dialisável com uma depuração de até 170 mL/min sob boas condições hemodinâmicas. Dessa forma, a hemodiálise pode ser útil na remoção do fármaco acumulado do paciente no qual se suspeita de superdose de cloridrato de metformina.

No caso de superdose, deve-se iniciar um tratamento de suporte apropriado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente.

Armazenagem

METFORMIX deve ser mantido em sua embalagem original e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Reg. MS – 1.0068.0866

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

TM = Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.