



# **CLORIDRATO DE METFORMINA**

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Comprimido**

**850mg**

**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:****CLORIDRATO DE METFORMINA****Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999****APRESENTAÇÃO**

Comprimido.

Embalagem contendo 30 comprimidos.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL****USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém:

cloridrato de metformina .....850mg

excipientes q.s.p. ....1 comprimido

(celulose microcristalina, talco, estearato de magnésio, crospovidona, povidona, sorbitol, amidoglicolato de sódio, amido, dióxido de silício, croscarmelose sódica e ácido esteárico).

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

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

- *Diabetes mellitus* 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 sulfonilureias): em adultos e crianças acima de 10 anos;
- *Diabetes mellitus* tipo 1, dependente de insulina, como complemento da insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente (ver Advertências e precauções).

Também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo prospectivo randomizado “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo de um controle intensivo da glicemia em pacientes adultos com diabetes tipo 2. A análise dos resultados para pacientes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso de uma dieta isolada revelou:

- redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo tratado com metformina (29,8 eventos / 1.000 pacientes-ano) em comparação com o grupo em dieta isolada (43,3 eventos / 1.000 pacientes-ano),  $p= 0,0023$ , e em comparação aos grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia com insulina (40,1 eventos / 1.000 pacientes-ano),  $p= 0,0034$ .
- redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao diabetes: metformina 7,5 eventos / 1.000 pacientes-ano, dieta isolada 12,7 eventos / 1.000 pacientes-ano,  $p= 0,017$ ;
- redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 eventos / 1000 pacientes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 eventos / 1.000 pacientes-ano ( $p= 0,011$ ), e em comparação com grupos recebendo sulfonilureia combinada e monoterapia de insulina 18,9 eventos / 1.000 pacientes-ano ( $p= 0,021$ );
- redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos / 1000 pacientes-ano, dieta isolada 18 eventos / 1.000 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 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.

Referência: 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.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

A metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeitos anti-hiperglicêmicos, reduzindo a glicose plasmática pós-prandial e basal. 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 hipoglicemia, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfonilureias. A metformina pode agir através de três mecanismos:

1. na redução da produção da glicose hepática através da inibição da gliconeogênese e glicogenólise;
2. no músculo, através do aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glicose periférica;
3. no retardo da absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando na síntese de glicogênio e aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUTs) conhecidos até hoje. Em humanos, independentemente de sua ação na glicemia, a metformina exerce efeito favorável sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito tem sido demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados de média a longa duração, com a metformina reduzindo os níveis de colesterol total, LDL e triglicérides.

De acordo com o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou por cerca de 10 anos mais de 7.000 pacientes submetidos a diversos

tratamentos para controle do diabetes tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

Estudos clínicos controlados realizados numa população pediátrica limitada, com faixa etária de 10-16 anos, tratada durante um ano, evidenciaram uma resposta idêntica no controle da glicemia àquela observada em adultos.

Tem sido demonstrada uma redução de complicações diabéticas em pacientes adultos com diabetes tipo 2, tratados com metformina como terapia de primeira linha após a dietoterapia. Em estudos clínicos, o uso de metformina está associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso.

### **Propriedades farmacocinéticas**

**Absorção:** após uma dose administrada por via oral o C<sub>max</sub> é atingido em 2,5 horas (T<sub>max</sub>) entre 1,5 e 3,5. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de metformina 500mg ou 850mg é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%. Após administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. É assumido que a farmacocinética da absorção de metformina é não linear. Nas doses e esquemas posológicos recomendados, as concentrações plasmáticas de metformina em estado estacionário são atingidas no prazo de 24 a 48 horas, sendo geralmente inferiores a 1 micrograma/mL. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C<sub>max</sub>) não excederam 4 microgramas/mL, inclusive nas doses mais elevadas. A ingestão de alimentos reduz a quantidade de metformina absorvida e retardam ligeiramente sua absorção. Após administração de uma dose de 850mg observou-se concentração plasmática máxima 40% menor, redução de 25% na AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos no tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Desconhece-se a importância clínica destas reduções.

**Distribuição:** a ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina é distribuída pelos eritrócitos. A concentração máxima sanguínea é mais baixa do que a concentração máxima plasmática, ocorrendo aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio (V<sub>d</sub>) encontra-se na faixa 63-276L.

**Metabolismo:** a metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabolitos em humanos.

**Eliminação:** a depuração renal (*clearance*) da metformina é superior a 400mL/min, o que indica que a eliminação se dá por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal estiver prejudicada, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

### **Farmacocinética em populações especiais**

Estudos com dose única: após doses únicas de 500mg de cloridrato de metformina, pacientes pediátricos apresentaram perfil farmacocinético similar ao observado em adultos saudáveis.

Estudos com dose múltipla: os dados são restritos a um estudo. Após doses repetidas de 500mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia durante sete dias em pacientes pediátricos, a concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) e a exposição sistêmica (AUC<sub>0-t</sub>) foram reduzidas aproximadamente em 33% e 40 % respectivamente, em comparação com pacientes adultos que receberam doses repetidas de 500mg duas vezes ao dia durante 14 dias. Isso apresenta relevância clínica limitada, uma vez que a dose é titulada individualmente com base no controle glicêmico.

### **Estudos de interação medicamentosa**

#### **Nifedipino**

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

#### **Furosemida**

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

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

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

#### **Fármacos catiônicos**

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

#### **Propranolol**

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

#### **Ibuprofeno**

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

#### **Dados de segurança pré-clínica**

Dados pré-clínicos não evidenciaram nenhum risco especial em humanos, com base em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

- hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes da formulação;
- qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose láctica, cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- distúrbios (especialmente doenças agudas ou agravamento de doenças crônicas) capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável, insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30mL/min/1,73m<sup>2</sup>);
- condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave ou choque;
- insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

A administração intravascular de meios de contraste iodados durante exames radiodiagnósticos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir acúmulo de metformina e ocasionar acidose láctica. Desta forma, o emprego da metformina deve ser descontinuado 48 horas antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45mL/min ou TFGe abaixo de 45mL/min/1,73m<sup>2</sup> para administração intravenosa, ou em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 60mL/min ou TFGe abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> para administração intra-arterial. A retomada do uso da metformina não deve se dar antes de 48 horas e somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

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

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

#### **Acidose láctica**

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

A acidose láctica pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose láctica em pacientes tratados com metformina, principalmente diabéticos com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Desta forma, deve-se ter cuidado especial com situações nas quais a função renal possa tornar-se prejudicada de forma aguda (ver também “Contraindicações”), por exemplo, em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves ou prolongados) ou quando se inicia o uso de fármacos que podem comprometer agudamente a função renal (como anti-hipertensivos, diuréticos e AINEs). Nas condições agudas mencionadas, a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.

Os seguintes sintomas não específicos podem ser sinais de acidose láctica: câibras musculares, distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

Diagnóstico: a acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguido de coma. O diagnóstico laboratorial consiste em queda do pH sanguíneo (abaixo de 7,35), níveis plasmáticos de lactato acima de 5mmol/L e um aumento do hiato aniônico e da relação lactato/piruvato. Ocorrendo acidose láctica, o paciente deve ser imediatamente hospitalizado (ver “Superdose”). Médicos devem alertar os pacientes sobre os riscos e sintomas de acidose láctica. Os pacientes devem ser instruídos a procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. A metformina deve ser imediatamente descontinuada, pelo menos temporariamente, até que a situação seja esclarecida. A reintrodução da metformina deve ser decidida levando-se em conta a relação risco/benefício em bases individuais bem como a condição da função renal.

### **Função renal**

Uma vez que a metformina é excretada pelo rim, recomenda-se que sejam determinadas a depuração de creatinina ou a TFGe antes de se dar início ao tratamento e, posteriormente, de forma regular:

- pelo menos uma vez ao ano em pacientes com função renal normal;
- pelo menos duas a quatro vezes ao ano em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59mL/min ou TFGe entre 45 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup> e em idosos;
- pelo menos quatro vezes ao ano em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44mL/min ou TFGe entre 30 e 44mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Caso a depuração da creatinina ou TFGe seja inferior a 30mL/min ou 30mL/min/1,73m<sup>2</sup> respectivamente, a metformina é contraindicada (ver “Contraindicações”).

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

Nestes casos, é igualmente recomendado verificar a função renal antes de se iniciar o emprego da metformina.

### **Função cardíaca**

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de hipóxia e insuficiência renal.

Naqueles pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, a metformina pode ser utilizada com um acompanhamento regular das funções cardíaca e renal.

A metformina é contraindicada nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca instável e aguda (ver “Contraindicações”).

### **Associação com contrastes iodados**

Meios de contraste iodados podem ser administrados intravenosamente em pacientes tratados com metformina apresentando depuração de creatinina igual ou superior a 45mL/min ou TFGe igual ou superior a 45mL/min/1,73m<sup>2</sup>, não havendo necessidade de interromper o uso da metformina antes do exame (ver também “Contraindicações” para mais informações).

Pacientes recebendo meios de contraste iodados intravenosamente que apresentem depuração de creatinina abaixo de 45mL/min ou TFGe abaixo de 45mL/min/1,73m<sup>2</sup> ou recebendo esses meios por via

intra-arterial com depuração de creatinina abaixo de 60mL/min ou TFGe abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> devem interromper o uso de metformina 48h antes do exame. A função renal deve ser reavaliada 48h após a administração do meio de contraste e o emprego da metformina somente deve retomado caso não ocorra uma deterioração posterior da função.

### **Cirurgia**

O uso de metformina terá que ser interrompido 48 horas antes de cirurgias eletivas maiores, podendo ser reiniciado não antes de 48 horas após a cirurgia, e somente após a função renal ter sido reavaliada como normal.

### **Gravidez e lactação**

Categoria de risco B. O diabetes sem controle durante a gravidez (gestacional ou permanente) é associado com aumento do risco de anomalias congênitas e mortalidade perinatal. Uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um risco aumentado de anomalias congênitas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais à gestação, desenvolvimento embrionário ou fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. Entretanto, ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, o diabetes não deve ser tratado com metformina, devendo-se utilizar insulina para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia.

### **Lactação**

A metformina é excretada no leite de ratas lactantes. A metformina é excretada no leite humano em quantidades muito pequenas. Nenhum efeito adverso foi observado em recém-nascidos amamentados. No entanto, como os dados disponíveis são limitados, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Deve-se decidir entre interromper a lactação ou descontinuar o tratamento com metformina, levando-se em conta os benefícios do aleitamento materno, a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial de efeitos adversos no lactente.

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

### **Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas**

A metformina como monoterapia não causa hipoglicemia e, portanto, não tem efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em combinação com outro agente antidiabético (sulfonilureia, insulina, meglitinida).

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

**Idosos:** é recomendável que a dose de metformina seja ajustada com base na função renal, devido ao potencial para redução desta função em idosos. É necessária avaliação regular da função renal.

**Crianças e adolescentes:** o diagnóstico da *diabetes mellitus* tipo 2 deve ser confirmado antes de se iniciar o tratamento com metformina. Durante estudos clínicos controlados com a duração de um ano, não foram observados efeitos sobre o crescimento e puberdade, não havendo, contudo, informação disponível em longo prazo nestes pontos específicos. Por isso, recomenda-se acompanhamento cuidadoso destes parâmetros em crianças tratadas com metformina, especialmente na pré-puberdade.

**Crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos:** Somente 15 crianças com idade compreendida entre 10 e 12 anos foram incluídas nos estudos clínicos controlados conduzidos em crianças e adolescentes. Embora a eficácia e segurança da metformina nestas crianças não difiram daquelas em crianças mais velhas e adolescentes, recomenda-se um cuidado especial na prescrição a crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos.

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

### **Outras precauções**

Todos os pacientes devem prosseguir em sua dieta, com distribuição regular de consumo de carboidratos ao longo do dia. Pacientes com excesso de peso devem continuar com dieta de restrição calórica. As

análises laboratoriais habituais para controle do diabetes devem ser realizadas regularmente. A metformina, utilizada isoladamente, não causa hipoglicemia, embora se recomende precaução ao utilizá-la em associação com insulina ou outros antidiabéticos orais (ex. sulfonilureias ou meglitinidas). 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.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

### Associações contraindicadas

Meios de contraste iodados: o uso da metformina deve ser descontinuado 48h antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45mL/min ou TFG<sub>e</sub> abaixo de 45mL/min/1,73m<sup>2</sup> recebendo administração intravenosa de meios de contraste iodados ou depuração de creatinina abaixo de 60mL/min ou TFG<sub>e</sub> abaixo de 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> quando a administração for intra-arterial (ver “Contraindicações”).

### Associações a serem empregadas com cautela

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

Diuréticos, especialmente os de alça: podem aumentar o risco de acidose láctica devido ao seu potencial para diminuir a função renal.

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

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

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

### Interação com álcool

Aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de: jejum ou má-nutrição, insuficiência hepática. Deve-se evitar o consumo de álcool e a utilização de medicamentos contendo álcool.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Validade do medicamento: 24 meses.

**Número de lote, datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

O cloridrato de metformina apresenta-se como comprimido oblongo, liso e de cor branca.

**Antes de usar, observar o aspecto do medicamento. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E 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 2.550mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000mg. 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 devem-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 850mg

A dose terapêutica inicial é de um comprimido no café da manhã, em adultos e crianças acima de 10 anos. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2.550mg 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 2.000mg.

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

A metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. 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.

A metformina e insulina podem ser usadas em combinação para que seja alcançado um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de um comprimido de 500mg duas a três vezes ao dia, ou um comprimido de 850mg ao dia, enquanto que a dose de insulina é ajustada com base nas determinações da glicemia.

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

A metformina e a insulina podem ser utilizadas em associação, no sentido de se obter um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de 500mg ou 850mg 2 a 3 vezes por dia, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia.

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

A posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500mg 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 500mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850mg 2 a 3 vezes ao dia (1.700 a 2.550mg/dia). Para a apresentação de 1g, recomenda-se o uso de 1 a 2 comprimidos ao dia.

### **Pacientes com insuficiência renal**

A metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59mL/min ou TFG<sub>e</sub> entre 30 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup>) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial é de 500mg ou 850mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária é de 1.000mg.

A função renal deve ser rigorosamente monitorada:

A cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59mL/min ou TFG<sub>e</sub> entre 45 e 59mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

A cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44mL/min ou TFG<sub>e</sub> entre 30 e 44mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

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

### **Doses perdidas**

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e < 1/10); incomuns (> 1/1.000 e < 1/100); raras (> 1/10.000 e < 1/1.000); muito raras (< 1/10.000); frequência não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

**Metabolismo e nutrição:**

Muito raras: acidose láctica (ver Advertências e precauções). Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento em longo prazo com metformina. Recomenda-se levar em consideração tal etiologia caso o paciente apresente-se com anemia megaloblástica.

**Sistema nervoso central:**

Comuns: distúrbios do paladar.

**Distúrbios gastrointestinais:**

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. 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, durante ou após as refeições. Um aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

**Pele e tecido subcutâneo:**

Muito raras: reações cutâneas como eritema, prurido e urticária.

**Distúrbios hepatobiliares:**

Muito raros: casos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite, que regridem com descontinuação do tratamento.

Nos dados provenientes da literatura, da farmacovigilância e de estudos clínicos controlados com população pediátrica limitada (com idade entre 10 e 16 anos e tratada durante um ano), as reações adversas relatadas foram similares, em natureza e gravidade, àquelas reportadas em adultos.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao sistema de Notificação em Vigilância Sanitária NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm) ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

Não se observou hipoglicemia com doses de até 85g, embora tenha ocorrido acidose láctica em tais circunstâncias. Grande superdose de metformina ou riscos concomitantes podem conduzir à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada em ambiente hospitalar. O método mais eficaz para remoção do lactato e da metformina é a hemodiálise.

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



### III – DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.5584.0492

Farm. Responsável: Dr. Marco Aurélio Limirio G. Filho - CRF-GO nº 3.524

### VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

**Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



## Anexo B

### Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/04/2016	1544241/16-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	12/04/2016	1544241/16-1	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	12/04/2016	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimido
09/06/2016	1899380/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2016	1899380/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/06/2016	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO.	VP/VPS	Comprimido
30/08/2016		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2016		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/08/2016	3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE	VP/VPS	Comprimido