

## Meritor

Aché Laboratórios Farmacêuticos  
Comprimidos revestidos  
2/1000 mg e 4/1000 mg

**BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE****Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009****I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****MERITOR**

glimepirida

cloridrato de metformina

**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos 2/1000 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

Comprimidos revestidos 4/1000 mg: embalagens com 10 e 30 comprimidos.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Meritor 2/1000 mg contém:

glimepirida..... 2 mg

cloridrato de metformina (equivalente a 779,8 mg de metformina base)..... 1000 mg

*Excipientes:* celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício e opadry claro YS-1-7006.

Cada comprimido revestido de Meritor 4/1000 mg contém:

glimepirida..... 4 mg

cloridrato de metformina (equivalente a 779,8 mg de metformina base)..... 1000 mg

*Excipientes:* celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício e opadry claro YS-1-7006.**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES**

Meritor está indicado para o tratamento oral de diabetes mellitus não insulino-dependente (tipo 2), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados apenas por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso, sendo que a utilização de Meritor deve ser sempre feita em conjunto com tais medidas.

Meritor pode ser utilizado em associação com a insulina, entretanto este uso combinado pode aumentar o potencial para hipoglicemias.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Eficácia e segurança da terapia hipoglicemiante oral combinada de glimepirida e metformina em uma única apresentação farmacêutica em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com falha secundária da monoterapia com glibenclamida.**

Ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego, incluindo 104 pacientes obesos (51 mulheres e 53 homens) com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). Estes pacientes tinham recebido monoterapia com glibenclamida em doses máximas e orientação nutricional durante pelo menos três meses e apresentavam glicemia de jejum > 140 mg/dL e hemoglobina glicada (A1C) > 8%. Os pacientes receberam durante três meses de forma titulada até

4 mg de glimepirida, 2 g de metformina ou 4 mg de glimepirida mais 2 mg de metformina em uma única apresentação.

Foi utilizada como critério de eficácia a diminuição de 1% ou mais de A1C ou sua redução de 7% ou menos.

Houve um período de *wash out* de uma semana, no qual foi suspenso o uso em todos os pacientes da glibenclamida e manteve-se a terapia nutricional ao longo do estudo. Indicou-se também a manutenção da atividade física habitual. Depois do período inicial, os pacientes foram incluídos aleatoriamente para os grupos de intervenção farmacológica: glimepirida, metformina ou a combinação de glimepirida mais metformina de acordo com a glicemia basal:

- até 199 mg/ dL: um comprimido de 2 mg de glimepirida ou um comprimido de 1g de metformina ou um comprimido de 2 mg de glimepirida mais 1 g de metformina na mesma apresentação cada 24 horas;
- 200 até 270 mg/ dL receberam 4 mg de glimepirida em dois comprimidos ou 2 g de metformina em dois comprimidos ou 4 mg de glimepirida mais 2 g de metformina na mesma apresentação em dois comprimidos, divididos em duas tomadas por dia.

Foram investigados no início e 90 dias após a intervenção farmacológica o peso, o IMC, glicemia de jejum, A1C, insulina, colesterol total, HDL colesterol, triglicérides, creatinina, ácido úrico, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e desidrogenase láctica (DHL). Aos 30 e 60 dias do início do estudo foram medidas a glicemia de jejum, a A1C e a DHL.

Nos três grupos de tratamento, foi encontrada uma tendência à diminuição nos pacientes que receberam a combinação de glimepirida mais metformina. A diminuição da glicose no grupo de glimepirida depois dos três meses de tratamento foi de  $-16,7 \pm 57,5$  mg/ dL (IC 95%: 6,3 a -39,7), no grupo que recebeu metformina de  $8 \pm 48,6$  mg/ dL (IC 95%: 29,8 a -13,8) e no da combinação de  $-16,8 \pm 58,8$  mg/ dL (IC 95%: 5,3 a -38,9).

Ao longo do estudo houve uma diminuição significativa na A1C no grupo que recebeu a combinação de glimepirida mais metformina e uma tendência em sua redução no grupo de glimepirida. A diminuição da A1C no grupo de glimepirida depois dos três meses de tratamento foi de  $-0,9 \pm 1,6\%$  (IC 95%: -2,0 a -1,5), no grupo que recebeu metformina de  $-0,7 \pm 2,1\%$  (IC 95%: 0,2 a -1,6) e no da combinação de  $-1,3 \pm 1,8$  mg/ dL (IC 95%: -0,6 a -1,9).

A porcentagem de pacientes que conseguiram diminuir a A1C em 1% ou mais depois de três meses de tratamento foi de 35,1% (n = 13), 21,2% (n = 7) e 47,0% (n = 16) para os grupos de glimepirida, metformina e combinação de glimepirida mais metformina, respectivamente, com uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre os grupos; que persistiu entre glimepirida e metformina ( $p = 0,02$ ) e entre a combinação de metformina ( $p=0,001$ ), mas não entre glimepirida e a combinação ( $p = 0,08$ ).

A porcentagem de pacientes que conseguiu diminuir a A1C em 7% ou menos depois de três meses de tratamento foi de 18,9% (n = 7), 9,0% (n = 3) e 23,5% (n = 8) para os grupos de glimepirida, metformina e combinação de glimepirida mais metformina, respectivamente, com uma diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,01$ ) entre os grupos; que persistiu entre glimepirida e metformina ( $p = 0,04$ ) e entre a combinação e metformina ( $p = 0,004$ ), mas não entre glimepirida e a combinação ( $p = 0,38$ ).

Não existiu diferença estatisticamente significativa entre os três grupos ( $p = 0,15$ ) na porcentagem de pacientes que apresentaram no final do estudo hiperglicemias graves (glicose  $> 270$  mg/ dL) e que foi necessária alguma outra opção terapêutica para o controle de sua diabetes [35,2% (n = 13) no grupo de glimepirida, 42,3% (n = 14) no de metformina e 20,6% (n = 7) no da combinação].

A prescrição titulada da combinação de glimepirida mais metformina em uma única fórmula farmacêutica foi eficaz e segura em pacientes com DM2 e falha secundária na

monoterapia com glibenclamida, ao diminuir a A1C depois de três meses de tratamento e ao ser bem tolerada durante o período de estudo.

### **Melhora do Controle Glicêmico através da adição de glimepirida à monoterapia com metformina em pacientes diabéticos tipo 2.**

A fim de comparar o efeito de glimepirida em combinação com metformina versus a monoterapia de cada um dos medicamentos sobre o controle glicêmico, foi realizado em estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, *double-dummy* em pacientes com Diabetes do tipo 2 com idades de 35-70 anos inadequadamente controlados por monoterapia diária de 2550 mg de metformina.

Conforme definido pelo critério de glicemia em jejum (GJ) ( $7,8 \text{ mmol/l} < \text{GJ} \leq 13,9 \text{ mmol/l}$ ), e com creatinina no soro  $< 110 \text{ }\mu\text{mol/l}$ , pacientes recém-diagnosticados ( $< 1 \text{ ano}$ ) foram incluídos desde que o IMC fosse  $\geq 23 \text{ kg/m}^2$  para pacientes do sexo feminino ou  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  para pacientes do sexo masculino, sem qualquer evidência ou história de perda de peso espontânea ou cetonúria associado à glicosúria.

O estudo consistiu de uma fase de titulação de dose por 12 semanas seguido por uma fase de manutenção de 8 semanas. Na entrada, os pacientes elegíveis foram randomizados para o tratamento com metformina mais glimepirida placebo, glimepirida mais metformina placebo ou uma terapia combinada com metformina e glimepirida.

Durante a fase de titulação o tratamento com glimepirida (ativa ou placebo) foi iniciado com uma dose diária de 1 mg e aumentado de forma gradual para 2, 4 ou 6 mg uma vez ao dia, a fim de atingir um GJ dentro do critério alvo ( $3,9 \text{ mmol/l} \leq \text{GJ} \leq 7,8 \text{ mmol/l}$ ). A dosagem de metformina permaneceu constante durante o estudo em 850 mg, três vezes ao dia ou o placebo equiparado.

Seguindo-se a conclusão da fase de titulação de 12 semanas, os pacientes entraram em uma fase de manutenção de 8 semanas em que as dosagens dos tratamentos de estudo tiveram que ser mantidos constantes; entretanto, no caso de sintomas de hipoglicemias, a dosagem de glimepirida foi reduzida aos níveis anteriores.

Os pacientes foram instruídos para manter uma dieta estável durante o estudo. O desjejum devia incluir um mínimo de 25 g de carboidrato

O ponto final primário foi a A1C; as medidas de efeito secundário incluem: glicemia (tanto em jejum como pós-prandial), insulina, peptídeo-C, triglicérides, colesterol total, HDL-colesterol, apolipoproteína B, pressão sanguínea diastólica e sistólica sentado e IMC.

Dos 379 pacientes randomizados para tratamento, 372 pacientes (75 no grupo de metformina, 150 no grupo de glimepirida e 147 no grupo de glimepirida + metformina) receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo. Sete pacientes retiraram-se após a randomização e previamente ao tratamento em razão da retirada de consentimento ( $n = 4$ ), a violação do protocolo ( $n = 2$ ) ou por solicitação da patrocinadora ( $n = 1$ ). Cinquenta e quatro pacientes, 14 (19%) no grupo de metformina, 24 (16%) no grupo de glimepirida e 16 (11%) pacientes no grupo de glimepirida + metformina, retiraram-se durante o estudo. Um total de 333 pacientes completou a fase de titulação e 318 pacientes, 61 no grupo de metformina, 126 no grupo de glimepirida e 131 no grupo de glimepirida + metformina, completaram o estudo.

O tratamento combinado foi significativamente mais eficiente na redução dos níveis de A1C do que tanto apenas a glimepirida (diferença na alteração média de 1,04%), 95% IC 0,81-1,27%;  $P < 0,001$ ) ou metformina apenas (diferença na alteração média de 0,92%, 95% IC 0,63-1,21%;  $P < 0,001$ ).

Não houve uma diferença significativa entre a monoterapia de metformina ou glimepirida com respeito à alteração em A1C (diferença na alteração média de 0,12%, 95% IC -0,16-0,40%;  $P = 0,369$ ). O tratamento combinado foi também significativamente mais efetivo do que qualquer monoterapia na redução de GJ ( $P < 0,001$ ) e GPP ( $P < 0,001$ ).

Embora não houvesse uma diferença significativa entre os dois grupos de monoterapia com respeito à alteração em GJ, o tratamento com glimepirida foi significativamente mais eficaz do que metformina na redução de GPP ( $P < 0,001$ ). Os ajustes para os efeitos do centro, IMC e sexo não influenciaram a significância dos resultados.

Ao final do estudo, cerca de duas vezes os pacientes em qualquer grupo de monoterapia do que no grupo combinado (84% no grupo de metformina e 77% no grupo de glimepirida vs 41% no grupo combinado) foram titulados em níveis de dose mais alta de glimepirida (ou placebo equiparado).

Foram observados os efeitos do tratamento tanto em IMC como colesterol total. A combinação de glimepirida e metformina foi significativamente mais efetiva do que somente a glimepirida ( $P < 0,001$ ) na redução dos níveis de colesterol total, embora não houvesse diferença significante entre a combinação e apenas a metformina. O tratamento com metformina resultou em um IMC significativamente mais baixo tanto em glimepirida somente ( $P < 0,001$ ) como o tratamento combinado ( $P < 0,002$ ); entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento de glimepirida e combinado com respeito às alterações em IMC. Os ajustes para os efeitos do centro, IMC e sexo não influenciaram a significância dos resultados. Nenhuma diferença significativa, estatisticamente, foi observada entre os três grupos de tratamento por qualquer outra variável

A terapia combinada com glimepirida e metformina resultou em controle glicêmico significativamente superior ( $P < 0,001$ ) comparado tanto com a continuação de monoterapia de metformina como a substituição de glimepirida por metformina. No estudo atual, todos os três regimes de tratamento foram em geral bem tolerados. Houve uma incidência ligeiramente superior de diarreia no grupo de metformina comparado tanto com o grupo de combinação como o grupo de glimepirida (7% vs. 3% e 1%, respectivamente). Mais pacientes experimentaram a hipoglicemia sintomática em terapia combinada do que em monoterapia 22% vs 13% no grupo de glimepirida e 12% no grupo de metformina). Como o controle glicêmico melhorado é, com frequência, associado com um risco aumentado de hipoglicemia, não é surpreendente que os pacientes tratados com a terapia combinada também experimentassem mais episódios. Este estudo demonstrou que a adição de glimepirida à terapia de metformina pré-existente é a estratégia terapêutica mais adequada em pacientes diabéticos do tipo 2 inadequadamente controlados somente por metformina, comparado com a troca para somente glimepirida. Assim, não é somente a combinação de uma sulfonilureia e metformina lógica ao considerar o mecanismo de cada tratamento, mas a evidência clínica também apoia, conclusivamente, esta estratégia em pacientes que falharam na monoterapia de metformina.

### **Eficácia da associação glimepirida/metformina versus glibenclamida/metformina em pacientes com diabetes mellitus tipo II não controlado**

Estudo multicêntrico, duplo cego, randomizado com 152 pacientes com idades variando entre 40 e 65 anos foram incluídos os pacientes obesos com IMC entre 25 e 40 Kg/m<sup>2</sup> e que haviam recebido tratamento utilizando monoterapia com metformina (2000 mg/dia) e glibenclamida (20 mg/dia) ou tratamento nutricional de acordo com as Diretrizes preconizadas pela American Diabetes Association por pelo menos 3 meses. Para a inclusão, os pacientes deveriam manter taxas glicêmicas de jejum de 8,3 a 14,9 mmol/l e de A1C >7%.

Os seguintes parâmetros clínicos foram mensurados: IMC, índice Cintura-Quadril, Pressão Arterial, Glicemia de jejum e pós-prandial, HDL-Colesterol, Triglicérides.

Os grupos de tratamento foram divididos nas seguintes combinações: glimepirida (1mg)/metformina (500 mg) 2 comprimidos ou glibenclamida (5mg)/metformina (500mg) 2 comprimidos. (Foi utilizada como critério de eficácia a glicemia em jejum ≤7,2 mmol/l, glicemia pós-prandial < 10 mmol/l, e A1C <7%, ou redução de A1C 1%. O período de seguimento foi de 12 meses.

O grupo glibenclamida/metformina incluiu 45 mulheres e 31 homens e o grupo glimepirida/metformina incluiu 48 mulheres e 28 homens. Não houve diferenças nas faixas etárias estatisticamente significantes entre os dois grupos ( $52,9 \pm 7,6$  anos vs.  $52,3 \pm 7,6$  anos,  $P=.618$ ).

Em relação à glicemia de jejum, não ocorreram diferenças significativas no decorrer do estudo, contudo foi observada redução significativa de concentração de A1C ao final do estudo, maior para a combinação com glimepirida ( $7,6 \pm 1,2$  vs.  $7,2 \pm 1,0\%$ ,  $P=0,25$ ). Não foram observadas diferenças entre os grupos glibenclamida/metformina e glimepirida/metformina nos resultados basais e finais na glicemia de jejum ( $-4,1 \pm 3,7$  vs.  $-4,0 \pm 4,1$  mmol/l,  $P = .945$ ) e pós-prandial ( $-4,3 \pm 5,3$  vs.  $-4,2 \pm 4,6$  mmol/l,  $P = .291$ ) e na concentração de A1C ( $-2,0 \pm 1,5$  vs.  $-2,1 \pm 1,6\%$ ,  $P = .712$ ), embora uma maior proporção de pacientes do grupo glimepirida tenha alcançado os níveis de A1C < 7% aos 12 meses de tratamento (44,6% vs. 26,8%,  $P < .05$ ). (Tabela 1)

A adesão ao tratamento foi de 96% e 99% para o grupo glimepirida e glibenclamida respectivamente. Os efeitos adversos foram observados em 68,4% dos pacientes do grupo glibenclamida e 69,7% para o grupo glimepirida ( $P=.842$ ).

Houve maior número de casos de hipoglicemia com o grupo glibenclamida em comparação ao grupo glimepirida (28,9% VS 17,1%,  $P=.047$ ).

**Tabela 1: Proporção de pacientes que atingiram o controle glicêmico**

	Glimepirida/Metformina		Glibenclamida/Metformina	
	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
<b>Glicemia de jejum ≤7,2 mmol/l</b>	45,9	39,4	46,6	46,2
<b>Glicemia pós-prandial &lt;10,0 mmol/l</b>	29,7	18,3	27,4	21,9
<b>Redução de A1C ≥1%</b>	78,4	76,1	75,3	67,7
<b>A1C &lt;7%</b>	35,1	26,8	50,7	44,6*

\*  $p<0.5$  entre os grupos

Ao final do estudo, os níveis de A1C foram significativamente menores no grupo de tratamento com glimepirida e uma proporção significantemente maior de pacientes nesse grupo atingiu a meta de A1C < 7.

Houve maior proporção de episódios de hipoglicemia entre os pacientes tratados com a combinação glibenclamida/metformina. Os demais eventos adversos foram relacionados à própria evolução do diabetes e não aos efeitos dos medicamentos.

Em conclusão, a combinação glimepirida/metformina mostrou maior eficácia na obtenção do controle glicêmico com menor incidência de episódios de hipoglicemia em pacientes com DM tipo 2 não controlados

- González-Ortiz, M; Martinez-Abundis, E: Revista de Investigacion Clinica 56(3): 327-333, 2004.
- Charpentier G; Fleury, MK, Vaur L, Halimit, S: Improved glycemic control by addition of glimepiride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 18: 828-934, 2001.

- González-Ortiz, M Et al: Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/ metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus Journal of Diabetes and Its Complications. Volume 23, Issue 6, 376-379, 2009

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

Meritor é um medicamento composto pela combinação de glimepirida e metformina. A glimepirida é uma sulfonilureia de terceira geração, que apresenta ação mais potente, melhor tolerabilidade e menor risco de ocorrência de efeitos adversos em comparação às drogas de primeira geração, além de atuar também sobre a hiperglicemia pós-prandial.

Sua ação se dá tanto por mecanismos pancreáticos como extrapancreáticos e diferentemente das sulfonilureias de segunda geração, a glimepirida preserva a resposta cardio-protetora à isquemia em função de apresentar diferenças na sua afinidade por sítios de ligação dos receptores pancreáticos.

Os estudos clínicos têm demonstrado que o uso da glimepirida nas dosagens de 1 a 8 mg/dia mostra-se seguro e efetivo na redução dos níveis glicêmicos tanto em jejum como pós-prandiais, bem como na redução da concentração da hemoglobina glicosilada.

Os efeitos de redução glicêmica com a glimepirida ocorrem principalmente nas primeiras 4 horas após sua administração

A metformina é um agente antidiabético que atua através do aumento da sensibilidade tecidual à insulina, principalmente no fígado (ação hepatosseletiva). Os efeitos benéficos da metformina incluem a redução de peso, efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico e sobre a via fibrinolítica, modulação endotelial e efeito aterostático, além de melhorar a função ovariana em mulheres com resistência à insulina.

A metformina não se associa com hiperinsulinemia nem com hipoglicemias, podendo ser utilizada de forma isolada ou em combinação com outras drogas antidiabéticas secretagogas de insulina desempenhando papel extremamente importante no controle do paciente diabético obeso.

#### **Farmacocinética**

**Glimepirida:** Os dados sobre a farmacocinética da glimepirida indicam que a mesma apresenta um comportamento farmacocinético linear, sendo completamente absorvida no trato gastrointestinal, obtendo-se uma biodisponibilidade de 100%, sendo esta significativa desde a primeira hora.

A coadministração do fármaco com alimentos não produz efeitos importantes em seu comportamento farmacocinético, observando-se somente que a  $T_{max}$  aumentou levemente (12%) havendo também uma leve diminuição de 8 e 9% nos parâmetros  $C_{max}$  e na AUC, respectivamente.

Após uma dose única de 4 a 8 mg de glimepirida, obtiveram-se concentrações máximas ( $C_{max}$ ) médias de  $352 \pm 222$  ng/ml e  $591 \pm 232$  ng/ml respectivamente em  $T_{max}$  de 2.5 horas.

Para doses múltiplas, repetindo as concentrações de 4 e 8 mg de glimepirida, administradas durante 10 dias, foram reportados valores de  $C_{max}$  (determinados no décimo dia) de  $309 \pm 134$  ng/ml (com 4 mg) e  $578 \pm 265$  ng/ml (com 8 mg) com  $T_{max}$  de 2.8 horas.

A glimepirida liga-se amplamente às proteínas (99.5%) e é extensamente metabolizada no fígado pela via de oxidação, dando lugar a dois metabólitos, um hidroxiderivado (ativo) que é um derivado ciclohexil hidroximetil, chamado também M1 e um carboxiderivado (inativo) conhecido também como M2. Estudos pré-clínicos indicaram que o metabólito M1 apresentou aproximadamente 30% da atividade farmacológica da glimepirida e, posteriormente este metabólito é inativado ao ser convertido ao derivado carboxila (M2). A principal via de excreção é a renal, eliminando-se através da urina, como metabólitos em quantidade próxima a 63% de uma dose administrada. Aproximadamente 40% de uma dose de glimepirida é

eliminada através das fezes e a grande maioria desta é excretada como metabólitos, principalmente M2 (até 70% nesta forma), sendo quase nada ou nada excretada na forma inalterada.

A depuração corporal total é de 48 a 53 ml/ min. No caso de insuficiência renal, tem sido observado que a depuração dos dois metabólitos de glimepirida diminui, sendo tal fator também provavelmente relacionado com a hipoalbuminemia.

A meia-vida de glimepirida como fármaco intacto encontra-se no patamar de 5 a 9 horas.

**Metformina:** A metformina é absorvida no intestino e é provavelmente controlada por um mecanismo de saturação, fazendo com que se perca a proporcionalidade da absorção em função da dose. A metformina tem uma biodisponibilidade relativa (pós-administração oral) de 50 a 60%.

Os máximos níveis plasmáticos pós-administração oral são alcançados entre 1 a 3 horas. A área sob a curva, concentração versus tempo (AUC), alcançada foi de 10,83 mcg por h/ml.

Após uma dose oral de 500 mg a cada 12 horas durante 1 dia, em pacientes diabéticos do tipo 2, a máxima concentração plasmática média foi de 3,25 mcg/ml, alcançada em 2,1 horas.

As concentrações plasmáticas máximas obtidas após administração em indivíduos saudáveis mostraram-se similares. Em diabéticos do tipo 2, após a administração oral única de 1 g de metformina, os níveis plasmáticos máximos foram 3,25 mcg/ml e baixaram para menos de 0,1 mcg/ml nas 24 horas pós-administração. Em doses terapêuticas não se observam significativos aumentos nas concentrações plasmáticas, em pacientes com função renal normal.

A metformina não é metabolizada no organismo, sendo descrito em alguns estudos um possível e muito escasso metabolismo hepático (pré-sistêmico), não confirmado unanimemente.

A maior parte da dose (90%) absorvida após administração oral de metformina é eliminada na forma ativa por via renal, sendo a secreção tubular seu principal mecanismo de remoção. Com uma menor parte da dose administrada sendo eliminada de forma inalterada com as fezes.

A meia-vida de eliminação após uma dose oral é de 90 minutos a 6,2 horas. Após a administração de dose única de metformina de 850 a 2250 mg obteve-se uma meia-vida no patamar de 7,1 a 9,5 horas e após a administração do fármaco (850 mg) durante 6 dias, a meia-vida foi aumentada para 19,8 horas.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Meritor é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade a quaisquer componentes da fórmula;
- insuficiência cardíaca congestiva que requer tratamento farmacológico;
- infarto agudo do miocárdio;
- gravidez;
- insuficiência renal orgânica ou funcional, (creatinina sérica  $\geq$  1,5 mg/dl em homens adultos e  $\geq$  1,4 mg/dl em mulheres adultas), sendo que este valor limite deve ser reduzido de acordo com a idade fisiológica e a massa muscular, ou clearance de creatinina anormal;
- insuficiência hepática grave;
- acidose metabólica aguda ou crônica.

Meritor não deve ser utilizado para tratamento de pacientes portadores de diabetes mellitus insulino dependente (tipo 1), e em casos de descompensação diabética com cetoacidose diabética, hiperosmolaridade, pré-coma e coma diabético.

**Este medicamento é contraindicado para uso por portadores de Insuficiência Renal.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

O uso combinado de cloridrato de metformina e de glimepirida não elimina a necessidade de controle dietético hipoglicídico e/ou hipocalórico em todos os casos de diabetes, assim como de controle de peso corporal e manutenção de atividade física. Devem ser regularmente realizados os controles clínicos e bioquímicos habituais do diabetes. Antes de iniciar o tratamento com o cloridrato de metformina, a creatinina sérica deverá ser avaliada e a seguir, monitorizada 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 extrema, com a redução de doses ou até mesmo a suspensão da medicação antidiabética oral se houver qualquer elevação da creatinina sérica acima dos níveis normais.

Se houver necessidade de realizar exames radiográficos com utilização de contrastes (como por exemplo, urografia excretora, angiografia), deve-se interromper o tratamento com cloridrato de metformina 48 horas antes dos exames, só o reiniciando decorridas 48 horas da realização dos exames, de maneira a evitar a ocorrência de acidose lática.

Em pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos que necessitem a suspensão da ingesta alimentar ou de líquidos, deverá ser suspensa temporariamente a administração de Meritor previamente à cirurgia (ao menos 24 horas antes) e não deve ser reiniciado seu uso até que a alimentação oral tenha sido reestabelecida e a função renal avaliada.

O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose lática, complicaçāo que, na ausência de tratamento específico, pode ser fatal. A incidência de acidose lática pode e deve ser reduzida através da monitorização cuidadosa dos fatores de risco que são: a insuficiência renal aguda, orgânica ou funcional, que desempenha papel predominante, uma vez que a falta de excreção urinária leva ao acúmulo de cloridrato de metformina. São fatores predisponentes: o diabetes mal controlado, acetose, o jejum prolongado, o alcoholismo, a insuficiência hepato-celular, assim como qualquer estado de hipoxemia.

São considerados sinais premonitórios o aparecimento de cãibras musculares acompanhadas por alterações digestivas, dores abdominais e astenia intensa, em um paciente tratado com cloridrato de metformina. Assim, esses sintomas devem despertar a atenção do médico.

O tratamento deve ser interrompido se houver elevação dos níveis séricos de lactato, acompanhada de aumento de creatinina sérica. As amostras de sangue para determinação de lactato devem ser tiradas com o paciente em repouso, sem utilizar garrote e devem ser analisadas imediatamente.

A acidose lática caracteriza-se por dispneia acidótica, dores abdominais, hipotermia e, a seguir, coma. Os exames laboratoriais indicam redução no pH sanguíneo, nível sérico de lactato superior a 5 mmol/l e elevação na relação lactato-piruvato.

Na França, a incidência de acidose lática em pacientes tratados com cloridrato de metformina é de 1 caso para 40.000 pacientes/ano.

Todas as sulfonilureias são capazes de produzir severa hipoglicemias. Deste modo, selecionar apropriadamente os pacientes e a dosagem são importantes para evitar episódios de hipoglicemias.

Pacientes com função renal alterada podem ser mais sensíveis ao efeito hipoglicemiante da glimepirida.

Pode ser difícil reconhecer quadros de hipoglicemias em pacientes idosos e naqueles que fazem uso de betabloqueadores.

A ocorrência de hipoglicemia é mais frequente quando a ingestão calórica é deficiente, após exercícios físicos, quando há ingestão de álcool, ou quando mais de um agente hipoglicemiante é usado. O uso combinado de glimepirida com insulina ou metformina pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

Quando um paciente com glicemia controlada é exposto a estresses tais como: febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer alteração da glicemia. Nestes casos, pode ser necessário acrescentar insulina em combinação com glimepirida ou mesmo o uso de monoterapia com insulina.

A falta de efetividade de qualquer droga hipoglicemiante, incluindo a glimepirida e metformina, em diminuir a taxa de glicose sanguínea a níveis desejados em muitos pacientes por um período de tempo, pode ser associado à progressão da severidade do diabetes ou diminuição da resposta ao medicamento. Este fenômeno é conhecido como falha secundária, e se distingui de uma falha primária, pelo fato do medicamento ser ineficaz em um paciente, quando dado pela primeira vez.

Durante as primeiras semanas do tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa.

A hipoglicemia pode ser quase sempre, controlada pela administração de carboidratos. Entretanto apesar de se obter um aumento da glicemia com medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Casos graves de hipoglicemia requerem tratamento imediato, e em algumas circunstâncias o paciente deve ser hospitalizado.

Pode ocorrer diminuição do estado de alerta devido à hipoglicemia ou hiperglicemia, principalmente no início ou após alterações no tratamento ou quando o medicamento não é tomado regularmente, afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

Evite usar bebidas alcoólicas durante o tratamento.

**Gravidez:**

Categoria de risco gravidez: C

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Certos agentes hiperglicemiantes (corticosteroides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário o aumento da dose de cloridrato de metformina ou sua combinação com sulfonilureias hipoglicemiantes ou terapia com insulina.

O cloridrato de metformina quando usado isoladamente, em geral não ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização da ação, quando administrado em associação com insulina ou sulfonilureias hipoglicemiantes.

A seguir são listadas as principais interações de Meritor conforme sua gravidade potencial:

**Interações medicamento-medicamento relacionadas à GLIMEPIRIDA****Gravidade: Maior**

**Medicamentos:** ciprofloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, lomefloxacin, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino.

**Efeito da interação:** alterações na glicemia e aumento do risco de hipoglicemia ou hiperglicemia.

**Medicamentos:** disopiramida, voriconazol, miconazol, fluconazol

**Efeito da Interação:** aumento do risco de hipoglicemia.

**Gravidade: Moderada**

**Medicamentos:** atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

**Efeito da Interação:** hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão.

**Medicamentos:** aceclofenaco, clometacina, clonixina, diclofenaco, diflunisal, dipirona, fenofibrato, fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, cеторолако, lornoxicam, meclofenamato, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxaprozina, oxifenilbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno suprofeno, tenoxicam,

**Efeito da Interação:** aumento do risco de hipoglicemia.

**Medicamentos:** cloranfenicol, probenecida, claritromicina.

**Efeito da Interação:** aumento de risco de hipoglicemia.

**Medicamentos:** acenocoumarol, dicumarol, fluoxetina, femprocumona, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfaguanidina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfapiridina, sulfassalazina, sulfisoxasol, varfarina.

**Efeito da Interação:** aumento de risco de hipoglicemia severa.

**Medicamentos:** clorgilina, iproniazada, isocarboxazida, moclobemida, nialamida, pargilina, fenelzina, procarbazina, selegilina, sitagliptina, toloxatona, tranilcipromicina.

**Efeito da Interação:** hipoglicemia excessiva, depressão do SNC e convulsões.

**Medicamentos:** somatropina.

**Efeito da Interação:** mudança na glicemia sanguínea.

**Medicamento:** levotiroxina.

**Efeito da Interação:** diminuição da eficácia de agentes antidiabéticos.

**Medicamento:** lanreotida, octreotida.

**Efeito da Interação:** diminui as concentrações plasmáticas de glimepirida.

**Gravidade: Menor**

**Medicamento:** fluvoxamina.

**Efeito da Interação:** aumento plasmático de glimepirida.

**Medicamento:** glicosamina.

**Efeito da Interação:** redução eficácia do agente antidiabético.

**Medicamento:** ácido tióctico.

**Efeito da Interação:** aumento do risco de hipoglicemia.

## **Interação Medicamento-fitoterápico relacionadas à GLIMEPIRIDA**

**Gravidade: Moderada**

**Fitoterápicos:** *Gymnema sylvestre*, *Ginseng*, *Psyllium*.

**Efeito da Interação:** risco aumentado de hipoglicemia.

**Fitoterápico:** *Hypericum perforatum*.

**Efeito da Interação:** hipoglicemia.

**Fitoterápicos:** eucalipto, glucomannan, goma guar, feno grego, psyllium

**Efeito da Interação:** aumento do risco de hipoglicemia.

#### **Interação Medicamento-alimento relacionadas à GLIMEPIRIDA**

**Gravidade: Moderada**

**Alimento:** melão amargo

**Efeito da Interação:** aumento do risco de hipoglicemia.

#### **Interação medicamento-medicamento relacionadas à METFORMINA**

**Gravidade: Maior**

**Medicamentos:** ciprofloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, lomefloxacin, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, pefloxacino.

**Efeito da interação:** Alterações na glicemia (aumento do risco de hipoglicemia ou hiperglicemia).

**Medicamentos:** ácido acetrizoico, ácido iobenzâmico, ácido iocetâmico, ácido ioexol, ácido iodopúrico, ácido iotróxico, ácido ioglicâmico, ácido iopanoico, ácido iopronico, ácido iosérico, ácido ioxitalâmico, ácido iocármico, ácido metrizoico, diatrizoato, iobitridol, iodamida meglumina, iodipamida, iodixanol, iodopiracetam, ioexol, iomeprol, iopamidol, iopentol, iopromida, iosimida, iotalamato, iotasum, iofendilato, iotrolana, ioversol, ioxaglato, metrizamida, tiropanoato de sódio, meglumina, iofendilato.

**Efeito da interação:** Acidose láctica e insuficiência renal aguda. (contraindicados para uso conjunto)

**Medicamento:** cimetidina.

**Efeito de interação:** Aumento da concentração plasmática de metformina.

**Medicamento:** dofetilide.

**Efeito de interação:** Aumento do risco de cardiotoxicidade (prolongamento do intervalo QT, torsades de pointes, parada cardíaca)

**Medicamento:** topiramato

**Efeito da interação:** aumento de risco de acidose metabólica (contraindicado para uso em conjunto)

**Medicamento:** zonisamida, acetazolamida

**Efeito da interação:** aumento de risco de acidose láctica

**Medicamento:** dolutegravir

**Efeito da interação:** aumento da exposição à metformina

**Gravidade: Moderada**

**Medicamentos:** atenolol, betaxolol, bisoprolol, carvedilol, esmolol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol.

**Efeito da interação:** Hipoglicemia, hiperglicemia ou hipertensão.

**Medicamentos:** levotiroxina.

**Efeito da interação:** Diminuição da eficácia dos agentes antidiabéticos.

**Medicamentos:** clorgilina, fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, moclobemida, nialamida, parglina, procarbazina, selegilina, toloxatona, trancipromina.

**Efeito da interação:** Hipoglicemia excessiva, depressão do SNC e convulsões.

**Medicamentos:** amilorida, digoxina, morfina, procainamida, sulfato de morfina lipossômica, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetropina, vancomicina.

**Efeito da interação:** Aumento da concentração plasmática da metformina.

**Medicamento:** cefalexina.

**Efeito de interação:** Aumento nos níveis plasmáticos da metformina e pode aumentar o risco de efeitos colaterais da metformina (náuseas, vômitos, diarreia, astenia, dor de cabeça).

**Medicamentos:** fenprocumona

**Efeito da interação:** Aumento da eliminação do fenprocumona.

**Medicamentos:** enalaprilato, maleato de enalapril.

**Efeito de Interação:** Acidose hipercalêmica lática

**Gravidade: Menor**

**Medicamento:** nifedipina.

**Efeito da interação:** Aumenta a absorção de metformina

**Medicamento:** ácido tióctico.

**Efeito da interação:** Aumenta o risco de hipoglicemia.

**Medicamento:** glucosamina.

**Efeito da interação:** Diminuição da eficácia dos agentes antidiabéticos.

### **Interação Medicamento-fitoterápico relacionadas à METFORMINA**

**Gravidade: Moderada**

**Fitoterápico:** alcaçuz.

**Efeito da interação:** Diminuição da eficácia dos agentes antidiabéticos.

**Fitoterápico:** erva de São João (Hypericum perforatum)

**Efeito da interação:** Hipoglicemia.

**Fitoterápico:** *Gymnema sylvestre*.

**Efeito da interação:** Aumento do risco de hipoglicemia.

**Fitoterápico:** goma de guar

**Efeito de Interação:** Diminuição da eficácia da metformina.

**Fitoterápicos:** eucalipto, ginseng, glucomanan, psyllium, feno grego

**Efeito da interação:** Aumento do risco de hipoglicemia.

### **Interação Medicamento-Alimento relacionadas à METFORMINA**

**Gravidade: Moderada**

**Alimento:** melão amargo.

**Efeito da interação:** Aumento do risco de hipoglicemia.

**Interação Medicamento-Substância química à METFORMINA**

**Substância química:** etanol (álcool).

**Efeito da interação:** Aumento do risco de acidose láctica.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Os comprimidos revestidos de Meritor 2/1000 e Meritor 4/1000 são de coloração branca e formato oblongo com gravação “Silanes” de um lado e vinco do outro.

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

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

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Meritor deve ser administrado preferencialmente pela manhã juntamente com o café da manhã ou com a primeira refeição principal do dia.

Nos casos em que se tornar necessário a administração de mais de uma dose ao dia, as doses deverão ser divididas em duas tomadas diárias, sempre acompanhando a alimentação.

A dose inicial sugerida para início de terapia deverá ser a mais baixa (2 mg de glimepirida/1000 mg de metformina) e os ajustes de dosagem devem ser feitos com aumentos gradativos a cada 2 semanas, visando determinar a dose mínima efetiva, evitar o risco de ocorrência de hipoglicemia e reduzir a ocorrência de efeitos adversos notadamente gastrintestinais secundários à metformina.

Os parâmetros de controle para fins de ajuste da dosagem devem levar em conta a glicemia plasmática de jejum, a glicemia plasmática pós-prandial e o nível de A1c, os quais devem ser mantidos na faixa mais próxima possível da normalidade.

A utilização de Meritor deve ser sempre acompanhada do tratamento dietético, controle do peso corporal e manutenção de atividade física.

**Posologia inicial recomendada em pacientes diabéticos não adequadamente controlados com a terapia não farmacológica:**

1 comprimido ao dia na dose 2 mg de glimepirida/1000 mg de metformina administrado junto com a refeição (preferencialmente após o café da manhã), recomendando-se monitorização apropriada dos níveis glicêmicos na fase inicial do tratamento.

**Pacientes diabéticos previamente tratados com sulfonilureias ou metformina isoladamente:**

Em pacientes previamente tratados com monoterapia utilizando glimepirida (ou outras sulfonilureias) ou metformina isoladamente em que não se esteja obtendo o controle adequado dos níveis glicêmicos, é recomendável que a dose inicial de Meritor não contenha quantidade superior de metformina ou glimepirida (ou o equivalente de outras sulfonilureias) àquela previamente utilizada pelo paciente.

Caso o paciente esteja utilizando uma sulfonilureia que não seja a clorpropamida, a mesma deverá ser suspensa por 24 horas antes de primeira dose de Meritor.

Caso o paciente esteja utilizando clorpropamida, recomenda-se suspender sua administração por 48 horas antes de iniciar o uso de Meritor.

Nesses casos, o tratamento pode ser iniciado com a dose de 2 mg de glimepirida/1000 mg de metformina administrados 1 vez ao dia junto à refeição.

Da mesma forma, em caso de controle não satisfatório, a dose pode ser aumentada a cada 2 semanas, podendo-se utilizar a combinação na dose de 4 mg de glimepirida/1000 mg de metformina 1 vez ao dia.

Para se evitar o risco de hipoglicemia é recomendável que a dose inicial de Meritor não contenha quantidade superior de metformina ou glimepirida à qual é previamente utilizada pelo paciente.

**Pacientes previamente tratados com glimepirida (ou outras sulfonilureias) e metformina em combinação:**

A dose inicial não deve exceder a dose diária de glimepirida (o equivalente de outra sulfonilureia) e de metformina previamente em uso pelo paciente.

Após a troca por Meritor, os pacientes devem ser rigorosamente monitorizados para evitar-se a ocorrência de hipoglicemia e os aumentos de dosagem devem ser feitos como descritos anteriormente.

**Pacientes diabéticos tipo 2 em uso de insulina:** Nesses casos, deve-se considerar que a utilização da associação glimepirida/metformina pode reduzir a necessidade diária de insulina, devendo-se efetuar monitorização rigorosa dos parâmetros glicêmicos.

Em pacientes idosos, recomenda-se iniciar o tratamento com a dose mais baixa de Meritor.

As doses máximas diárias são:

Concentração	Dose máxima diária
2 mg de glimepirida/1000 mg de metformina	2 comprimidos
4 mg de glimepirida/1000 mg de metformina	2 comprimidos

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reações adversas relacionadas à GLIMEPIRIDA:**

**Sistema Endócrino:** Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Hipoglicemia

Em estudos clínicos episódios de hipoglicemia (glicemia menor do que 60 mg) ocorreram em 0,9 a 1,7% dos pacientes tratados com glimepirida. Os sintomas que podem ocorrer são cefaleia, náuseas, vômitos, excesso de apetite, fadiga, anormalidades do sono, inquietação, agressividade, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, paresias, distúrbios sensoriais, delírio, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, convulsões, sonolência, podendo evoluir para coma, dificuldade respiratória e bradicardia. Sinais de contra-regulação adrenérgica podem surgir como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, dor no peito e arritmias cardíacas. O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral. Os sintomas podem variar de paciente para paciente, e melhoram ou desaparecem com a correção da glicemia.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): diarreia, náuseas, vômito e visão turva.

**Sistema Metabólico:** Hiponatremia ocorreu em alguns pacientes tratados com glimepirida. Embora casos específicos sejam escassos, o fármaco é capaz de induzir a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, similar a outras sulfonilureias.

Postula-se que certas sulfonilureias podem aumentar a ação antidiurética da ADH e/ou aumentar a liberação de ADH.

#### **Sistema Nervoso Central**

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Astenia, Vertigem e cefaleia.

#### **Gastrintestinal**

Reação incomum (> 1/1000 e < 1/100): Dor abdominal, vômito e diarreia;

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Náusea

#### **Ocular**

Menos de 1% dos pacientes em uso de glimepirida apresentaram turvamento visual. Isto pode estar associado a mudanças na glicemia após o início do tratamento.

#### **Hematológico**

Podem ocorrer alterações na crise sanguínea, ocorrem raramente leucopenia e trombocitopenia. Pode causar em casos isolados anemia hemolítica ou, por exemplo, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia.

#### **Dermatológico**

Menos de 1% dos pacientes tratados com glimepirida desenvolveram reações cutâneas do tipo alérgicas (eritema, urticária, erupções morbiliformes ou macopapulares). Estas reações são geralmente leves, podendo tornar-se graves acompanhadas por dispneia e hipotensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque.

Um relato de caso descreveu uma reação liquenoide (erupção liquenoide) à droga em paciente de 63 anos após o uso de glimepirida. O paciente apresentou uma história clínica de 3 semanas de pápulas não pruriginosas em ambos os membros inferiores. A história médica também revelou escoriações menores em ambos os membros inferiores e diabetes mellitus tipo 2 tratada com glimepirida 1 mg, que havia sido iniciado 3 meses antes e metformina 1700 mg por dia. A interrupção do tratamento com glimepirida promoveu o desaparecimento das lesões nos meses seguintes.

**Hematológicos:** Quando usado em pacientes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), sulfonilureias podem levar a anemia hemolítica. Pelo fato da glimepirida pertencer à classe das sulfonilureias precauções devem ser consideradas ao ser utilizada em pacientes com deficiência de G6PD...

**Hepáticos:** Porfiria hepática, hepatite, aumento das enzimas hepáticas têm incidência rara. Casos isolados de comprometimento da função hepática, incluindo colestase e icterícia, tem sido relatado durante o tratamento com sulfonilureias, incluindo a glimepirida.

**Respiratórios:** Pacientes tratados com glimepirida podem apresentar dispneia após o início do tratamento, acompanhado de chiado e estridor durante teste de auscultação pulmonar, além de mal-estar.

**Outros:** Em casos isolados pode ocorrer redução da concentração sérica de sódio, e com base em outras sulfonilureias, podem ocorrer vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea à luz.

#### **Reações adversas relacionadas à METFORMINA**

As reações adversas decorrentes do uso do cloridrato de metformina compreendem alterações gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia, que ocorrem

principalmente no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Para reduzir a ocorrência de alterações digestivas, recomenda-se administrar o cloridrato de metformina em duas tomadas diárias, durante ou ao término das refeições.

Cefaleia e tontura podem ocorrer ocasionalmente.

Apenas em um pequeno número dos pacientes com problemas digestivos (cerca de 10%) foi necessário interromper o tratamento.

O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose lática, complicaçāo que, na ausência de tratamento específico, pode ser fatal.

A acidose lática é uma emergência médica e seu tratamento exige sempre a hospitalização do paciente.

A acidose lática caracteriza-se por dispneia acidótica, dores abdominais, hipotermia e, a seguir, coma. Os exames laboratoriais indicam redução no pH sanguíneo, nível sérico de lactato superior a 5 mmol/l e elevação na relação lactato-piruvato (vide Advertências).

**Dermatológicos:** Alterações dermatológicas como líquen plano, com evidência de pápulas e erupções cutâneas podem ser associadas ao tratamento com metformina por pacientes diabéticos segundo relatos da literatura.

Reação muito rara (< 1/10.000): Reações cutâneas alérgicas.

### **Endócrino**

Reação muito comum (> 1/10): Hipoglicemia.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): Deficiência de cobalamina.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): Acidose láctica.

Estudos apresentaram também casos de pacientes tratados com metformina que apresentaram anorexia, perda severa de peso e caquexia.

### **Gastrintestinais**

Síndrome de má absorção. Durante a terapia de longo prazo com metformina, foi relatada má absorção de aminoácidos, vitamina B12 e ácido fólico. Estes efeitos geralmente não são de relevância clínica. No entanto um caso de anemia megaloblástica relacionado a má absorção de vitamina B12 foi descrita em um paciente que recebeu metformina durante 8 anos.

Reação muito comum (> 1/10): inchaço abdominal, flatulências, diarreia e vômito.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): náuseas

### **Hematológicos**

Foi descrito um caso fatal de um homem de 56 anos que após dois dias do início do uso de metformina 500 mg duas vezes por dia para diabetes tipo 2 evoluiu com hematúria e anemia, evoluindo após quatro dias com fadiga progressiva, dispneia, dor lombar e urina escura.

### **Hepático**

É apresentado na literatura relatos de casos de pacientes que apresentaram icterícia e prurido após 4 semanas de tratamento com metformina. Dois meses após o tratamento com metformina ser interrompido, os níveis de enzimas hepáticas voltaram ao normal.

### **Aumento das enzimas hepáticas**

Dois casos de elevação das enzimas hepáticas foram relatadas pela literatura em adolescentes diabéticos tipo 2 quando tratados com metformina. A diminuição das enzimas hepáticas foi observada após a substituição do tratamento por glibenclamida.

Reação rara ( $> 1/10.000$  e  $< 1000$ ): hepatotoxicidade

### **Sistema Nervoso Central**

Cefaleia, agitação, tonturas e cansaço têm sido relatados ocasionalmente durante o tratamento com metformina.

### **Teratogenicidade/Gravidez**

Uma hipoglicemia grave pode desenvolver-se nos primeiros dias após o parto das mães que tomaram sulfonilureias no final da gravidez.

Revisões da literatura verificaram que, em geral, crianças expostas, durante a gestação, a agentes hipoglicemiantes orais apresentam malformações congênitas com incidência mais frequente do que em crianças não expostas.

### **Lactação**

A evidência disponível e/ou consenso entre os especialistas é inconclusivo ou mesmo insuficiente para determinar risco infantil quando usado durante a amamentação. Devem-se pesar os benefícios potenciais do tratamento de drogas contra os riscos potenciais antes de prescrever este fármaco durante a amamentação.

Não se sabe se a glimepirida é excretada no leite materno, seu potencial de reações adversas no lactente e os riscos à exposição deste à droga. Dado ao baixo peso molecular da droga (aproximadamente 491 Dalton) há transferência para o leite materno.

No caso da metformina, sabe-se que ela é excretada no leite materno, entretanto, estudos clínicos não verificaram efeitos adversos em crianças expostas à droga através da amamentação.

Atenção: este produto é um medicamento que possui Nova Concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

### **10. SUPERDOSE**

A superdosagem pode provocar hipoglicemia e/ou acidose lática. Os sintomas que podem ocorrer na vigência de hipoglicemia são cefaleia, náuseas, vômitos, excesso de apetite, fadiga, anormalidades do sono, inquietação, agressividade, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, paresias, distúrbios sensoriais, delírio, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, convulsões, sonolência, podendo evoluir para coma, dificuldade respiratória e bradicardia. Sinais de contra regulação adrenérgica podem surgir como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, dor no peito e arritmias cardíacas. O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral.

Os sintomas podem variar de paciente para paciente, e melhoram ou desaparecem com a correção da glicemia.

Em casos leves (sem perda de consciência ou ocorrência de sintomas neurológicos) e em que não ocorram vômitos, pode-se tentar a administração oral de soluções contendo glicose e em caso de reversão dos sintomas.

Nos casos moderados ou severos, o paciente deve ser imediatamente levado ao atendimento de urgência a fim de serem tomadas as medidas de correção de hipoglicemia.

O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose lática, complicação que, na ausência de tratamento específico, pode ser fatal.

A acidose lática caracteriza-se por dispneia por hiperventilação, dores abdominais, hipotermia, pirose, náuseas, vômitos, mialgias, anorexia e até coma. Os exames laboratoriais indicam redução no pH sanguíneo, nível sérico de lactato superior a 5 mmol/l e elevação na relação lactato-piruvato, elevação da creatinina sérica.

Nesse caso, deve-se iniciar imediatamente o tratamento para correção da acidose, incluindo a realização de hemodiálise.

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

### **III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0573.0377

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº 30.138

Fabricado por Laboratórios Silanes S.A. de C.V.

Importado e embalado por: **Achē Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**Esta bulha foi aprovada pela Anvisa em 30/05/2014.**

## Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
30/05/2014	0428211/14-6	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/05/2014	0428211/14-6	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/05/2014	Atualização de texto de bula de acordo com a RDC 47/09	VP e VPS	2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 16 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 16 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30
10/02/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015		MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/02/2015	VP: Correções ortográficas e inclusão do título “7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?”. As informações referentes ao mesmo já estavam descritas na bula e houve a omissão apenas do título.  VPS: Correções ortográficas	VP e VPS	2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 16 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 2 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 10 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 16 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 20 4 MG + 1000 MG COM REV CT BL AL PLAS INC X 30