

## **MODELO DE BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nome comercial: **Formet® XR**

Nome genérico: cloridrato de metformina

### **APRESENTAÇÕES**

Formet® XR de 500mg: embalagem contendo 10, 20, 30 e 60 comprimidos de ação prolongada.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

#### **Formet® XR 500 mg**

Cada comprimido de ação prolongada contém:

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

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

Excipientes: lactose monoidratada, copolímero de metacrilato de amônio tipo B, óleo de rícino hidrogenado, estearato de magnésio, cloreto de metileno, acetona.

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

#### **1. INDICAÇÕES**

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

- Diabetes tipo 2 em adultos, 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);
- Diabetes 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 do 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 a 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 / 1.000 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 / 1.000 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; 352:854-865.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

A metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeitos antihiperglicêmicos, 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 estudos clínicos, o uso de metformina foi associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso.

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 triglicerídeos.

#### **Propriedades farmacocinéticas**

##### *Absorção*

Após uma dose oral de Formet® XR 500 mg, a absorção da metformina é significativamente retardada (T<sub>max</sub> de 7h) em comparação com o comprimido de liberação imediata (T<sub>max</sub> de 2,5h).

XR 500 mg em uma dose de 1.500 mg, com respeito ao C<sub>max</sub> e à AUC, em indivíduos saudáveis, alimentados e em jejum. No estado estacionário, similar àquele da formulação de liberação imediata, C<sub>max</sub> e AUC não são proporcionalmente aumentadas com a dose administrada. A AUC após administração oral única de 2.000 mg de metformina de liberação prolongada é similar àquela observada após administração de 1.000 mg duas vezes ao dia de metformina de liberação imediata. A variabilidade intra-individual de C<sub>max</sub> e AUC da metformina de liberação prolongada é comparável àquela observada com a metformina de liberação imediata. Quando dois comprimidos de metformina de liberação prolongada de 500mg são administrados em condições de alimentação, a AUC é aumentada em aproximadamente 70% (tanto C<sub>max</sub> quanto T<sub>max</sub> são somente ligeiramente aumentados). A absorção da metformina a partir da formulação de liberação prolongada não é alterada pela composição da refeição. Nenhum acúmulo é observado após administração repetida de até 2.000 mg de metformina de liberação prolongada.

##### *Distribuição*

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina é distribuída pelos eritrócitos. A concentração sanguínea de pico é mais baixa do que a concentração plasmática de pico, 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 63-276 l.

##### *Metabolismo*

A metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabólitos em humanos.

##### *Eliminação*

O clearance da metformina é superior a 400 ml/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, o clearance renal diminui

proporcionalmente ao clearance da creatinina e, assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

#### **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 à metformina ou a qualquer dos excipientes. Cetoacidose diabética, pré-coma diabético. Insuficiência ou disfunção renal (depuração da creatinina inferior a 60 ml/min). Condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, febre, infecção grave, choque, administração intravascular de contrastes iodados. Doenças agudas ou crônicas, capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto do miocárdio recente, choque. Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo. Cirurgia eletiva de grande porte.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

##### **Acidose láctica**

A acidose láctica é uma complicação metabólica rara, porém grave (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato), que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram descritos casos de acidose láctica em pacientes submetidos a tratamento com metformina, principalmente em diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida, determinando-se outros fatores de risco associados, tais como diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada com hipóxia. Diagnóstico: o risco de acidose láctica deve ser considerado no caso de aparecimento de sinais inespecíficos como câibras musculares com perturbações digestivas, tais como dores abdominais e astenia

grave. A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguida de coma. Os resultados das análises laboratoriais revelam uma queda no pH sanguíneo, níveis de lactato no plasma acima de 5 mmol/l, e um aumento do *gap* aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso se suspeite de acidose metabólica, a administração do metformina deverá ser suspensa e o paciente imediatamente hospitalizado.

##### **Função renal**

Uma vez que a metformina é excretada pelo rim, recomenda-se que sejam determinados os níveis de creatinina sérica e a depuração de creatinina antes de se dar início ao tratamento e, posteriormente, de forma regular (pelo menos anualmente, em pacientes com função renal normal; pelo menos duas a quatro vezes por ano, em pacientes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade, e em idosos). Diminuição da função renal em idosos é frequente e assintomática. Deve-se ter especial cuidado em situações nas quais a função renal possa ser afetada, tais como início de tratamento com anti-hipertensivos, diuréticos ou antiinflamatórios não-esteroidais.

##### **Administração de contrastes iodados**

A administração intravascular de contrastes iodados em exames radiológicos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir acúmulo de metformina, resultando em acidose láctica. Desta forma, dependendo da função renal, o uso de metformina deve ser interrompido 48 horas antes ou na ocasião do exame, somente podendo ser reiniciado após 48 horas da realização do mesmo e apenas depois da função renal ter sido reavaliada e se apresentar normalizada.

##### **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. Foi observado que a metformina é excretada no leite humano. 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 (como sulfonilureias, insulina, metiglinidas).

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

*Idosos:* uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal e a metformina é eliminada fundamentalmente pelos rins, o produto deve ser usado com cautela em pacientes idosos. A dose de metformina deve ser ajustada com base na função renal. Em geral, pacientes idosos não devem receber a dose máxima do produto.

*Crianças e adolescentes:* em função da ausência de dados, Formet® XR não tem seu uso recomendado em crianças.

**Este medicamento não é indicado para menores de 17 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 da 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. Os componentes inertes dos comprimidos podem ocasionalmente aparecer intactos nas fezes como uma massa hidratada parecida com o comprimido original, não afetando a eficácia do produto. É recomendável que os pacientes sejam avisados de que isto é normal.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Associações contraindicadas**

*Meios de contraste iodados:* dependendo da função renal, a metformina tem que ser interrompida 48 horas antes do exame, ou na ocasião do exame.

#### **Associações não recomendadas**

*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.

#### **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 100 mg 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.

*Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (inibidores da ECA):* podem provocar uma redução nos níveis de glicose no sangue. Desta forma, o ajuste da dose de metformina poderá ser necessário durante e após a adição ou interrupção destes medicamentos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade. Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**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.**

Características do medicamento:

Formet® ® XR 500 mg: comprimidos brancos ou esbranquiçados, formato de cápsula, biconvexos e com a marcação de um “T” em um lado e no outro “500”.

**Antes de usar, observe 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 2.550 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 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.

**Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

### **Posologia**

*Formet® ® XR 500 mg*

A dose terapêutica inicial é de 1 comprimido uma vez ao dia no jantar. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de 4 comprimidos, equivalentes a 2.000 mg de metformina (sempre no jantar).

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

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

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

Formet® ® XR pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. Se Formet® ® XR 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 a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo.

### **Pacientes diabéticos 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 dose inicial usual do Formet® ® XR é de um comprimido de 500 mg uma vez ao dia no café da manhã, 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 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de Formet® ® XR 500 mg) em uma única tomada. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada.

### **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).

#### **Metabolismo e nutrição**

*Muito raras:* acidose lática (ver Advertências e precauções). Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a 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 regredem espontaneamente na maioria das vezes. 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:* anormalidades nos testes da função hepática ou hepatite, que regredem com descontinuação do tratamento.

**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 [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

#### **10. SUPERDOSE**

Não se observou hipoglicemia com doses de até 85 g, embora tenha ocorrido acidose lática em tais circunstâncias. Superdose elevada de metformina ou riscos concomitantes podem conduzir à acidose lática. A acidose lática 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.**

#### **IV – DIZERES LEGAIS**

##### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS – 1.3764.0029

Farmacêutica Responsável:

Dra. Juliana Aguirre M. Pinto - CRF-ES nº 3198



Fabricado por: **Torrent Pharmaceuticals Ltd.**  
Indrad – 382 721, Dist Mehsana, Índia

Importado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**

Av. Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS, Serra – ES.

CNPJ 02.433.631/0001-20

**Indústria Brasileira**

Número do lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem.

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 09/04/2013.



Formet XR\_BU\_PS\_00.13