

cloridrato de metformina
Accord Farmacêutica Ltda
Comprimido revestido
850 mg

cloridrato de metformina

Medicamento Genérico – Lei nº. 9.787, de 1999

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Cloridrato de metformina

Comprimidos revestidos

APRESENTAÇÕES

Cloridrato de metformina 850mg

Embalagens contendo 15, 30, 105*, 210*, 450* e 600* comprimidos revestidos (* embalagem hospitalar).

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cloridrato de metformina 850mg

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de metformina..... 850mg

Excipientes: amido gliconato de sódio, amido de milho, povidona, sílica anidra coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, propilenoglicol, macrogol, talco purificado.

INFORMAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

- Diabetes 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 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/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 paciente-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 antihiperlipidêmicos, 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 triglicerídeos.

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 aquela observada em adultos.

Tem sido demonstrada uma redução de complicações diabéticas em pacientes adultos com diabetes tipo 2, tratados com cloridrato de 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 Cmax é atingido em 2,5 horas (Tmax). A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 850 mg 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 (Cmax) 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 850 mg 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 (Vd) encontra-se na faixa 63-276 litros.

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 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, 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.

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). Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, febre, infecção grave, choque, administra ao intravascular de contrastes iodados. Doenças agudas ou crônicas, capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca ou respiratória, infarto recente de miocárdio, 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. É possível e recomendável que a incidência de acidose láctica seja 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. Podem ser seguida de dispneia acidótica, hipotermia e 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 da 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 depuração de creatinina no limite inferior 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 anti-inflamatórios não esteroidais.

Administração em contrastes iodados

Considerar que a administração intravascular de contrastes iodados em exames radiológicos pode ocasionar insuficiência renal, podendo induzir o acúmulo de metformina, que pode expor a acidose láctica, dependendo da função renal. O uso de metformina tem que 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 a 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 (sulfonilureia, insulina, meglitinida).

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: 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 a 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: dependendo da função renal, a metformina tem que ser interrompida 48 horas antes do exame, ou na ocasião do exame, não devendo ser reiniciada antes de 48 horas.

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 (via 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.

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 umidade. Este medicamento tem o prazo de validade de 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:

Cloridrato de metformina 850mg: comprimidos revestidos brancos, redondos, biconvexos.

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.

Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 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

Comprimidos de 850 mg

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 2.550 mg 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 2.000 mg.

Paciente diabéticos tipo 2 (não-dependente 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 a possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido a retenção prolongada da clorpropamida no organismo. 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 850 mg ao dia, enquanto que a dose de insulina é ajustada com base nas determinações da glicemia.

Paciente diabético tipo 1 (dependente 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 850 mg 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 1.500 mg por dia, divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa, e aumentar gradualmente a dose até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1.700 a 2.250 mg/dia).

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 láctica (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. 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.

Distúrbios hepatobiliares:

Muito raros: casos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite, que regredem 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, aquelas reportadas em adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa 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. Superdose elevada 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.

DIZERES LEGAIS

N.º de lote, e data de fabricação, prazo de validade: VIDE CARTUCHO.

Para sua segurança mantenha esta embalagem até o uso total do medicamento.

M.S.: 1.5537. 0009

Farmacêutico Responsável.: Dr. Thiago Giovannetti M. Ricardo – CRF-SP nº 67.256

Fabricado por: INTAS PHARMACEUTICALS LTD.

Matoda 382 210, Dist. Ahmedabad – Índia.

Importado por: ACCORD FARMACÊUTICA LTDA.

Av. Guido Caloi, 1985 - G.01 - Santo Amaro - São Paulo / SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800-723977

www.accordfarma.com.br

Esta bula é constantemente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da petição/notificação que altera bula						
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens alterados	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
12/03/2014	NA	10452 – GENÉRICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/2012	NA	- Dizeres Legais – Nome do Farmacêutico Responsável	VP e VPS	Comprimidos revestidos 850mg