cloridrato de metformina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

500 mg, 850 mg e 1g

Comprimidos revestidos

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

cloridrato de metformina 500 mg – embalagem com 30 e 60 comprimidos revestidos.
cloridrato de metformina 850 mg – embalagem com 30 e 60 comprimidos revestidos.
cloridrato de metformina 1 g – embalagem com 30 e 60 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg de cloridrato de metformina contém:
cloridrato de metformina (equivalente a 390 mg de metformina base) ..... 500 mg
excipientes* q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
*estearato de magnésio, hipromelose e povidona.

Cada comprimido revestido de 850 mg de cloridrato de metformina contém:
cloridrato de metformina (equivalente a 663 mg de metformina base) ..... 850 mg
excipientes* q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
*estearato de magnésio, hipromelose e povidona.

Cada comprimido revestido de 1g de cloridrato de metformina contém:
cloridrato de metformina (equivalente a 780 mg de metformina base) ..... 1 g
excipientes* q.s.p. ..... 1 comprimido revestido
*estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e povidona.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento
Este medicamento está indicado para o tratamento do diabetes; assim, espera-se uma redução dos níveis de açúcar no sangue. Este medicamento também pode ser utilizado na Síndrome dos Ovários Policísticos.

Cuidados de armazenamento
Conservar em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30ºC). Proteger da luz e da umidade.

Prazo de validade
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 48 meses a contar da data de sua fabricação para as concentrações de 500 mg e 850 mg e validade de 24 meses para a concentração de 1g. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação
O uso do medicamento está contra-indicado durante a gravidez.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.
Informar ao médico se está amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Cuidados de administração
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento
Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas
O cloridrato de metformina pode ocasionar, em alguns pacientes, reações digestivas desagradáveis, como náuseas, vômitos e diarréia. Essas reações costumam ser mais freqüentes no início do tratamento, desaparecendo espontaneamente na maioria dos casos. A ocorrência dessas reações pode ser reduzida, tomando-se o remédio durante as refeições. Dor de cabeça e tontura podem ocorrer ocasionalmente.
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANÇE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias
A ingestão juntamente com alimentos não prejudica a absorção do medicamento. Não ingerir com bebidas alcoólicas.

Contra-indicações e precauções
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
O uso do medicamento está contra-indicado durante a gravidez, assim como em alcoólatras, pessoas com doenças dos rins e do fígado, insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, alterações respiratórias, infecções ou alergia a qualquer um dos componentes da formulação.
O uso do cloridrato de metformina não elimina a necessidade de regime com redução de açúcares e calorias quando houver, associadamente, excesso de peso. Devem ser regularmente realizados os controles biológicos habituais do diabetes.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características:
O cloridrato de metformina (dimetilbiguanida) é um agente antidiabético de uso oral, derivado da guanidina. É um composto branco e cristalino. Sua fórmula molecular é $C_4H_{12}ClN_5$ e possui peso molecular 165,63.
O cloridrato de metformina é livremente solúvel em água e praticamente insolúvel em acetona, éter e clorofórmio.

Propriedades farmacológicas:
Ao contrário das sulfamidas, o cloridrato de metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em pessoas não-diabéticas. Em diabéticos, o cloridrato de metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar acidentes hipoglicêmicos, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfoniluréias.
O cloridrato de metformina reduz a hiperglicemia através:
- aumento da sensibilidade periférica à insulina e da utilização celular da glicose;
- inibição da gliconeogênese hepática;
- retardo na absorção intestinal da glicose.

A ação periférica do cloridrato de metformina sobre a resistência à insulina está associada com possível ação pós-receptora, independente da melhora na ligação da insulina com os receptores insulínicos.
Além de sua ação antidiabética, o cloridrato de metformina tem, no homem, efeito protetor sobre os fatores de risco de angiopatia, diretamente ou através de sua ação sobre resistência à insulina. Isso foi evidenciado em estudos controlados de média ou longa duração, com doses terapêuticas:
- Sobre metabolismo lipoprotéico: o cloridrato de metformina reduz o colesterol e os triglicerídeos, assim como as frações de lipoproteínas VLDL e LDL e apolipoproteína B; aumenta a fração HDL e a apolipoproteína A. Melhora, portanto, a relação HDL/colesterol total.
- Sobre a fibrinólise: melhora a hipofibrinólise associada com a resistência à insulina na obesidade e no diabetes.
- Sobre a agregação plaquetária e a sensibilidade ao ADP e ao colágeno.

Propriedades farmacocinéticas:
- A absorção de cloridrato de metformina, administrado por via oral, é governada, provavelmente, por um mecanismo saturável. A biodisponibilidade dos comprimidos é da ordem de 50% a 60% em jejum.
- O cloridrato de metformina não é metabolizado, circulando em forma livre. A fração ligada a proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante.
- A meia-vida plasmática do cloridrato de metformina é de cerca de 2 horas, para a fase principal de eliminação, compreendendo 90% da dose absorvida. Os 10% restantes são eliminados mais lentamente, com meia-vida terminal de 9 a 12 horas, refletindo compartimento tecidual.
- Nos pacientes submetidos a tratamento prolongado com 2 ou 3 comprimidos ao dia, o nível sanguíneo de cloridrato de metformina pela manhã, em jejum, é de cerca de 1 mg/mL (+/- 0,5).
- O cloridrato de metformina é excretado por via urinária de forma muito rápida. Seu clearance, em uma pessoa sadia, é, em média, de 440 mL/min (4 a 5 vezes maior que o da creatinina), o que indica filtração glomerular seguida por secreção tubular. Em caso de insuficiência renal, a meia-vida do cloridrato de metformina é aumentada, expondo ao risco de acúmulo.

INDICAÇÕES

Como agente antidiabético, associado ao regime alimentar, para o tratamento de:
- Diabetes do tipo II, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação das sulfoniluréias.
- Diabetes do tipo I, dependente de insulina: como complemento da insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente.

O cloridrato de metformina também é indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal).

CONTRA-INDICAÇÕES

A metformina está contra-indicada nos casos de:
- Insuficiência cardíaca congestiva que requer tratamento medicamentoso.
- Infarto agudo do miocárdio.
- Gravidez.
- Insuficiência renal orgânica ou funcional, inclusive casos leves (creatinina sérica 1,5 mg/dL em homens adultos e 1,4 mg/dL em mulheres adultas: este valor limite deve ser reduzido de acordo com a idade fisiológica e a massa muscular).
- Patologias agudas comportando risco de alteração da função renal: desidratação (diarréias, vômitos), febre, estados infecciosos e/ou hipóxicos graves (choque, septicemia, infecção urinária, pneumopatia).
- Insuficiência hepatocelular.
- Consumo excessivo de álcool agudo ou crônico.
- Descompensação ceto-acidótica, pré-coma diabético.
- Reconhecida hipersensibilidade a qualquer um dos componentes do medicamento.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

O uso de cloridrato de metformina não elimina a necessidade de regime hipoglicídico em todos os casos de diabetes, assim como de regime hipoglicídico e hipocalórico quando houver, associadamente, excesso de peso.
Devem ser regularmente realizados os controles clínicos e bioquímicos habituais do diabetes. Antes de iniciar o tratamento com o cloridrato de metformina, deve ser medida a creatinina sérica (nível sérico de creatinina < 1,5 mg/dL em homens adultos e < 1,4 mg/dL em mulheres adultas) 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 necessário cautela se houver qualquer elevação da creatinina sérica, por exemplo, no início da terapia diurética anti-hipertensiva.

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

O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica, complicação 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, desempenha papel predominante, uma vez que a falta de excreção urinária leva a acúmulo de cloridrato de metformina. São fatores predisponentes: o diabetes mal controlado, a cetose, o jejum prolongado, o alcoolismo, 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.
(Nota - as amostras de sangue para determinação de lactato devem ser tiradas com o paciente em repouso, sem utilizar garrote. Analisá-las imediatamente ou, caso necessário, transportá-las sob gelo).
A acidose láctica caracteriza-se por dispnéia 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.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O medicamento está contra-indicado durante a gravidez. Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar seu médico se está amamentando.
Categoria **B** de risco na gravidez: **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Certos agentes hiperglicemiantes (corticosteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de cloridrato de metformina ou sua combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes ou terapia com insulina.
O cloridrato de metformina, usado isoladamente, nunca ocasiona hipoglicemia. Entretanto é necessário estar atento à potencialização da ação, quando é administrado em associação com insulina ou sulfoniluréias hipoglicemiantes.
O uso concomitante de betabloqueadores não-cardiosseletivos com cloridrato de metformina pode ocasionar hipo ou hiperglicemia ou hipertensão.
O uso associado com cimetidina aumenta a concentração de cloridrato de metformina.
É possível que o uso concomitante com digoxina resulte em aumento do pico plasmático do cloridrato de metformina.
Inibidores da monoamino oxidase (MAO) podem estimular a secreção de insulina em animais, havendo risco de aumento nos efeitos hipoglicêmicos de fármacos hipoglicemiantes.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações adversas decorrentes do uso do cloridrato de metformina compreendem alterações gastrintestinais, como náuseas, vômitos e diarréia, 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.
Dor de cabeça e tontura podem ocorrer ocasionalmente.
Apenas em um pequeno número dos pacientes com problemas digestivos (cerca de 10%) foi necessário interromper o tratamento.

POSOLOGIA

Não existe regime posológico fixo para o tratamento de hiperglicemia no *diabetes mellitus* com o cloridrato de metformina ou qualquer outro agente farmacológico desta classe terapêutica. A posologia do cloridrato de metformina deve ser individualizada, tomando como bases a eficácia e a tolerância do produto. Não deve ser excedida a dose máxima recomendada que é de 2.550 mg.
O medicamento 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 adversos gastrintestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia do paciente.
No início do tratamento deve-se medir os níveis plasmáticos de glicose, em jejum, para avaliar a resposta terapêutica ao cloridrato de metformina e determinar a dose mínima eficaz para o paciente. Posteriormente, deve-se medir a hemoglobina glicosilada a cada 3 meses. As metas terapêuticas devem ser a redução dos níveis de glicose plasmática para nível normal ou próximo do normal, utilizando a menor dose eficaz de cloridrato de metformina, isoladamente ou em combinação com outros agentes.

Comprimidos de 500 mg
A dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e jantar). Se necessário, a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido, até chegar ao máximo de 5 comprimidos diários, equivalentes a 2.500 mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar).

Comprimidos de 850 mg
A dose terapêutica inicial é de um comprimido no café da manhã. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar).

Comprimidos de 1g
A dose recomendada é de um comprimido no café da manhã e outro no almoço ou jantar.

Pacientes diabéticos do tipo II (não dependentes da insulina)
O cloridrato de metformina pode ser usado isoladamente ou em combinação com sulfoniluréias hipoglicemiantes. Se o cloridrato de metformina 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, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com o cloridrato de metformina.
Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para o cloridrato de metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo.

Pacientes diabéticos do tipo I (dependentes da insulina)
O cloridrato de metformina nunca substitui a insulina em casos de diabetes dependentes de insulina. A associação de cloridrato de metformina pode, no entanto, permitir redução das doses de insulina e obtenção da melhor estabilização da glicemia.
Os resultados obtidos a partir da mensuração da glicemia permitirão estabelecer a dose adequada de insulina.
Se a dose de insulina for menor que 40 unidades ao dia, o cloridrato de metformina é administrado na dose usual de dois comprimidos ao dia (um pela manhã e um à noite), aumentando-se para três comprimidos ao dia, se necessário.
A dose de insulina é, simultaneamente, reduzida de 2 a 4 unidades a cada dois dias.
Se a dose de insulina for maior que 40 unidades ao dia, é aconselhável hospitalizar o paciente para efetuar a combinação. O cloridrato de metformina é administrado na dose de dois comprimidos ao dia, aumentando-se para três comprimidos se necessário. Simultaneamente, a dose diária de insulina é reduzida, a partir do primeiro dia, de 30 a 50%. Os valores de glicemia orientarão a diminuição progressiva das doses anteriores de insulina.

Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal)
A posologia é de, usualmente, 1g a 1,5g por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 doses diárias. Aconselha-se iniciar o tratamento com uma dose mais baixa (1 comprimido de 500 mg ao dia) e aumentar a dose gradualmente, de um comprimido de 500 mg a cada uma semana, até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1700 a 2250 mg ao dia). Para a concentração de 1g, recomenda-se o uso de 1 a 2 comprimidos ao dia.

SUPERDOSAGEM

O cloridrato de metformina é um medicamento pouco tóxico. A ingestão de doses elevadas, representando mais de 10 vezes a dose terapêutica, não provocou efeitos metabólicos de monta. Em um paciente, a ingestão com propósitos suicidas de 34 g de cloridrato de metformina ocasionou acidose lática que regrediu rapidamente com a infusão de bicarbonato.
Se houver aparecimento de acidose lática durante tratamento com cloridrato de metformina, deve-se internar o paciente para tratamento adequado.
É possível aliviar os sintomas digestivos que ocorrem em alguns pacientes, principalmente no início do tratamento, através de administração de pós-inertes (para revestir a mucosa gastrintestinal), derivados atropínicos ou antiespasmódicos.

PACIENTES IDOSOS

Uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal e a metformina é eliminada fundamentalmente pelos rins, o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes idosos. Nestes pacientes, a dose inicial e a de manutenção devem ser conservadoras. Quaisquer ajustes de posologia somente devem ser feitos após cuidadosa avaliação da função renal.
Em geral, os pacientes idosos não devem receber a dose máxima do medicamento.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS - 1.1213. 0232
Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães
CRF-SP nº 12.449

Nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Fabricado por: Merck S. A.
Estrada dos Bandeirantes, 1099 - Rio de Janeiro – RJ
CNPJ 33.069.212/0001-84 - Indústria Brasileira

Biosintética
Cuidados pela vida

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP
CNPJ nº 53.162.095/0001-06 - Indústria Brasileira
Biosintética Assistance: 0800-0151036
www.biosintetica.com.br

DIMENSÕES:	244 x 172 mm
CÓDIGO PHARMACODE:	1870 (GGGGFFGFGG)
COR:	PRETO
PROGRAMA:	PAGE MAKER 6,5
FONTES:	VERDANA BOLD ITALIC HELVÉTICA
SENTIDO DA FIBRA:	PARALELA AO TEXTO



SENTIDO DA FIBRA

MERCK

APROVAÇÃO DE EMBALAGEM

CÓDIGO ANTERIOR: 033787B/A