

MERCK

GLIFAGE[®] XR
cloridrato de metformina

Merck S/A

Comprimidos de ação prolongada
500 mg / 750 mg / 850 mg / 1 g



cloridrato de metformina

APRESENTAÇÕES

APRESENTAÇÕES

Glifage® XR 500 mg: embalagens contendo 30 comprimidos de liberação prolongada.

Glifage® XR 750 mg, Glifage® XR 850 mg e Glifage® XR 1g: embalagens contendo 10 e 30 comprimidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Glifage® XR 500 mg

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de metformina* 500 mg

(*equivalente a 390 mg de metformina base).

Excipientes: estearato de magnésio, carmelose sódica e hipromelose.

Glifage® XR 750 mg

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de metformina* 750 mg

(*equivalente a 585 mg de metformina base)

Excipientes: estearato de magnésio, carmelose sódica e hipromelose.

Glifage® XR 850 mg

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de metformina* 850 mg

(*equivalente a 663 mg de metformina base)

Excipientes: estearato de magnésio, carmelose sódica e hipromelose.

Glifage® XR 1g

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

cloridrato de metformina* 1g

(*equivalente a 780 mg de metformina base)

Excipientes: estearato de magnésio, carmelose sódica e hipromelose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

- Diabetes mellitus 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 mellitus tipo 1, dependente de insulina; como complemento da insulino-terapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente (ver “Advertências e precauções”).
- Prevenção de diabetes mellitus tipo 2 em pacientes com sobrepeso (IMC \geq 24 kg/m²; 22 kg/m² entre asiáticos) com pré-diabetes (IGT e/ou IFG e/ou HbA1c aumentada)

- e pelo menos um fator de risco adicional (tais como hipertensão arterial, idade acima de 40 anos, dislipidemia, histórico familiar de diabetes ou histórico de diabetes gestacional) para desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 evidente e
- nos quais a modificação intensiva no estilo de vida (dieta rigorosa e exercícios físicos regulares) isoladamente não proporcionou controle glicêmico adequado.

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 em 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 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; 52:854-865.

Redução do risco ou retardo do diabetes mellitus tipo 2

O Programa de Prevenção do Diabetes (Diabetes Prevention Program/DPP) foi um estudo clínico multicêntrico controlado randomizado em adultos, visando avaliar a eficácia de uma modificação intensa de estilo de vida ou da metformina para prevenir ou retardar o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Os participantes do DPP ($n = 3.234$ durante 2,8 anos) apresentavam tolerância à glicose alterada (IGT), glicemia de normalidade alta (95-125 mg/dl), $IMC \geq 24$ (≥ 22 nos asiáticos) kg/m^2 e alto risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. A mudança intensiva do estilo de vida bem como a metformina reduziram significativamente o risco de desenvolver diabetes evidente em comparação com placebo, 58% (95% IC 48-66%) e 31% (95% IC 17-43%), respectivamente.

Os pacientes que mais provavelmente se beneficiaram da metformina foram aqueles abaixo de 45 anos, com um IMC igual ou acima de 35 kg/m², valor basal de glicose 2 h de 9,6-11,0 mmol/l, HbA1C basal igual ou acima de 6,0% ou com história de diabetes gestacional.

O Estudo de Resultados do Programa de Prevenção do Diabetes (Diabetes Prevention Program Outcomes Study / DPPOS) é o estudo de seguimento do DPP, que inclui mais de 87% da população original do DPP para o acompanhamento em longo prazo.

Entre os participantes do DPPOS (n = 2.776), a incidência cumulativa de diabetes no ano 15 é de 62% no grupo placebo, 56% no grupo metformina e 55% no grupo de modificação intensiva de estilo de vida. As taxas brutas de diabetes são de 7,0, 5,7 e 5,2 casos por 100 pessoas-ano entre participantes dos grupos placebo, metformina e modificação intensiva de estilo de vida intensivo, respectivamente. As reduções no risco de diabetes foram de 18% (taxa de risco 0,82, IC 95% 0,72-0,93, p = 0,001) para o grupo metformina e 27% (HR 0,73; IC 95% 0,65-0,83; p <0,0001) para o grupo com modificação intensiva de estilo de vida, quando comparados com o grupo placebo. Em relação ao desfecho microvascular agregado de nefropatia, retinopatia e neuropatia, o resultado não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento, porém entre os participantes que não desenvolveram diabetes durante DPP/DPPOS, a prevalência do resultado microvascular agregado foi 28% menor quando comparado com aqueles que desenvolveram diabetes (taxa de risco 0,72; IC 95% 0,63-0,83; p <0,0001). Não foram disponibilizados dados prospectivos comparativos para a metformina sobre os resultados macrovasculares em pacientes com IGT e/ou IFG e/ou aumento da HbA1C.

Os fatores de risco publicados para o diabetes tipo 2 incluem: antecedentes étnicos asiáticos ou negros, idade acima de 40 anos, dislipidemia, hipertensão, obesidade ou sobrepeso, idade, história familiar de diabetes de 1º grau, história de diabetes mellitus gestacional e síndrome dos ovários policísticos (SOP) (ADA, 2013; ADA, 2015; Ferrannini et al., 2014, Alberti et al, 2007).

Referências:

DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2003a; 26:977-80.

DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeitos anti-hiperglicêmicos, reduzindo a glicose plasmática pós-prandial e basal. A metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante em pessoas não diabéticas. Em diabéticos, a metformina reduz a hiperglicemia, sem o risco de causar hipoglicemia, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfonilureias. A metformina pode agir através de três mecanismos:

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

3. no retardo da absorção intestinal da glicose.

A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando na síntese de glicogênio e aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUTs) conhecidos até hoje.

Em 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 triglicérides.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: após uma dose oral de Glifage® XR 500 mg, a absorção da metformina é significativamente retardada (T_{max} de 7h) em comparação com o comprimido de liberação imediata (T_{max} de 2,5h). Na sequência de uma administração oral única de 1.500 mg de Glifage® XR 750 mg, uma concentração média de pico plasmático de 1.193 ng/mL é alcançada em uma média de 5h, dentro de uma faixa de 4 a 12h. Glifage® XR 750 mg mostrou-se bioequivalente ao Glifage® XR 500 mg em uma dose de 1.500 mg, com respeito ao C_{max} e à AUC, em indivíduos saudáveis, alimentados e em jejum. No estado estacionário, similar àquela da formulação de liberação imediata, C_{max} 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 intraindividual de C_{max} 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 500 mg são administrados em condições de alimentação, a AUC é aumentada em aproximadamente 70% (tanto C_{max} quanto T_{max} 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 máxima sanguínea é mais baixa do que a concentração máxima plasmática, ocorrendo aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio (V_d) encontra-se na faixa 63-276 l.

Metabolismo: a metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabólicos 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.

Farmacocinética em populações especiais Estudos de interação medicamentosa

Nifedipino

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

Furosemida

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

Antagonistas da vitamina K

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

Fármacos catiônicos

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

Propranolol

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

Ibuprofeno

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

Colesevelam

Colesevelam aumenta os níveis sanguíneos da metformina quando coadministrado com metformina de liberação prolongada (aumento na AUC sem um aumento significativo no C_{max}).

Dados de segurança pré-clínica

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes da formulação;
- qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose láctica, cetoacidose diabética);

- pré-coma diabético;
- distúrbios (especialmente doenças agudas ou agravamento de doenças crônicas) capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável, insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73m²);
- condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave ou choque;
- insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

A administração intravascular de meios de contraste iodados durante exames radiodiagnósticos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir acúmulo de metformina e ocasionar acidose láctica. Desta forma, o emprego da metformina deve ser descontinuado 48 horas antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45 mL/min/1,73m² para administração intravenosa, ou em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73m² para administração intra-arterial. A retomada do uso da metformina não deve se dar antes de 48 horas e somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose láctica

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

A acidose láctica pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose láctica em pacientes tratados com metformina, principalmente diabéticos com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Os pacientes ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica.

Em situações que a função renal possa tornar-se prejudicada de forma aguda (ver também “Contraindicações”) como, por exemplo, em casos de desidratação (redução da ingestão de líquidos, febre, diarreia ou vômitos graves ou prolongados), a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.

Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda, aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. A utilização desses medicamentos em combinação com metformina deve ser feito com cautela e acompanhado de monitoramento rigoroso da função renal.

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Os seguintes sintomas não-específicos podem ser sinais de acidose láctica: câibras musculares, distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

O diagnóstico laboratorial consiste em queda do pH sanguíneo (abaixo de 7,35), níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/L e um aumento do hiato aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso ocorram sintomas suspeitos de acidose láctica, o paciente deve procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. A reintrodução da metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício em bases individuais bem como a condição da função renal.

Função renal

A taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento (ver “Posologia e modo de usar”). Metformina é contraindicada para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal.

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

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

Função cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de hipóxia e insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina deve ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é contraindicada.

Associação com contrastes iodados

Metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável.

Cirurgia

Metformina deve ser descontinuada 48h antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

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 congênicas e mortalidade perinatal. Uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um risco aumentado de anomalias congênicas. 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, recomenda-se que o pré-diabetes e o diabetes não sejam tratados com metformina. Nos diabéticos, a insulina deve

ser utilizada para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia.

Lactação

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

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

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

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

Crianças e adolescentes: em função da ausência de dados, Glifage® 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 do revestimento dos comprimidos podem aparecer nas fezes, 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: o uso da metformina deve ser descontinuado 48h antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFG_e abaixo de 45 mL/min/1,73m² recebendo administração intravenosa de meios de contraste iodados ou depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFG_e abaixo de 60 mL/min/1,73m² quando a administração for intra-arterial (ver “Contraindicações”).

Associações a serem empregadas com cautela

Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticoides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 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.

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

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

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

Interação com álcool

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 36 meses (Glifage® XR 500 mg) e 24 meses (Glifage® XR 750 mg, 850 mg e 1g) 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:

Glifage® XR 500 mg: comprimidos brancos a levemente amarelados, redondos, biconvexos e com a inscrição “500” em uma das faces.

Glifage® XR 750 mg: comprimidos brancos a levemente amarelados, alongados, biconvexos, com a inscrição “750” em uma das faces e “Merck” na outra.

Glifage® XR 850 mg: comprimidos brancos a levemente amarelados, alongados e com a inscrição “850” em uma das faces,

Glifage® XR 1g: comprimidos brancos a levemente amarelados, alongados, biconvexos, com a inscrição “1000” em uma das faces e “Merck” na outra.

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

Glifage[®] 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).

Glifage[®] XR 750 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 3 comprimidos, equivalentes a 2.250 mg de metformina (sempre no jantar).

Glifage[®] XR 850 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 3 comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (sempre no jantar).

Glifage[®] XR 1g

Glifage[®] XR 1g é utilizado como um tratamento de manutenção para pacientes que já tratados com 1.000 mg ou 2.000 mg de metformina. A dose máxima não deve exceder a 2 comprimidos uma vez ao dia, durante o jantar.

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

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:

Glifage[®] XR 500 mg – 2 comprimidos durante o café da manhã e 2 comprimidos durante o jantar

Glifage[®] XR 750 mg – 1 comprimido durante o café da manhã e 2 comprimidos durante o jantar.

Glifage[®] XR 850 mg – 1 comprimido durante o café da manhã e 2 comprimidos durante o jantar.

Glifage[®] XR 1g – 1 comprimido no café da manhã e 1 comprimido no jantar.

Pacientes diabéticos tipo 2 (não dependentes de insulina)

Glifage[®] XR pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. Se Glifage[®] 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 Glifage® XR é de um comprimido de 500 mg ou 750 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 Glifage® 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.

Monoterapia na indicação em pré-diabetes

A dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico, visando a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose e/ou da HbA1C dentro do intervalo de normalidade.

Recomenda-se controle regular da glicemia e também dos fatores de risco (ver “Indicações”), para avaliar se o tratamento permanece sendo necessário.

Pacientes com insuficiência renal

Metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m²) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 750 mg de cloridrato de metformina XR ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg.

A função renal deve ser rigorosamente monitorada

- a cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73m²
- e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73m².

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m² respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina.

Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m² respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.

Doses perdidas

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Metabolismo e nutrição

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

Sistema nervoso central:

Comuns: distúrbios do paladar.

Distúrbios gastrointestinais:

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e 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 indicação terapêutica 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 Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

DIZERES LEGAIS

M.S. 1.0089.0340

Farmacêutico Responsável: Alexandre Canellas de Souza CRF-RJ nº 23277

Glifage® XR 500 mg, 750 mg, 850 mg e 1g

MERCK S.A

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira.

Glifage® XR 500 mg

Importado e embalado por: MERCK S.A.

Estrada dos Bandeirantes, 1099
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571
CNPJ 33.069.212/0001-84 - Indústria Brasileira
Fabricado por: Merck Santé S.A.S - Semoy - França



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 08/04/2019.

GLIFAGE® XR - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
05/07/2019		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/11/2017	2221979/17-0	11116 RDC 73/2016 - Novo – Inclusão de Nova Concentração	Resolução-RE nº 596, de 07 de março de 2019 (DOU 11/03/2019)	VP/VPS: Apresentações / Composição / Dizeres legais VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg 750 mg 850 mg 1 g
02/05/2019	0392063/19-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Alteração Maior de Excipiente 14/08/2015 Ampliação do Prazo de Validade 31/01/2017	Alteração Maior de Excipiente 0727118/15-2 Ampliação do Prazo de Validade 0250314/17-0	10205 Medicamento Novo - Alteração Maior de Excipiente 10218 Medicamento Novo - Ampliação do Prazo de Validade	Resolução-RE nº 883, de 04 de abril de 2019 (DOU 08/04/2019)	VP/VPS: Apresentações / Composição VP: Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Cuidados de armazenamento do medicamento / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg 750 mg 1 g
24/01/2018	0058931/18-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Ampliação de Uso: 24/11/17 Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País: 28/07/14	Ampliação de Uso: 2239062/17-6 Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País: 0612319/14-8	11119 RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de Uso 1449 MEDICAMENTO NOVO - Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	Resolução-RE nº 97, de 11 de janeiro de 2018 (DOU 15/01/2018)	VP: Para que este medicamento é indicado? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? VPS: Indicações / Resultados de eficácia / Advertências e precauções / Posologia e modo de usar VP & VPS: Dizeres legais	VP/VPS	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g

GLIFAGE® XR - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
07/07/2017	1395506/17-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2017	1395506/17-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g
19/04/2017	0661207/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/04/2017	0661207/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Inserção da nova logomarca da empresa.	VP/VPS	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g
15/08/2016	2185106/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/08/2016	2185106/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? VPS: Indicações / Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Posologia e modo de usar / Reações adversas	VP/VPS	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g

GLIFAGE® XR - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
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
01/04/2016	1441279/16-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/04/2014	0334501/14-7	10278 - MEDICAMENTO NOVO - Alteração de Texto de Bula	Ofício 1325908163/16, da Coordenação de bula e rotulagem/Anvis recebido em 03/03/2016	VP: Quando não devo usar este medicamento? / O que devo saber antes de usar esme medicamento? / Como devo usar este medicamento? VPS: Características farmacológicas / Contraindicações / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Posologia e modo de usar / Superdose VP/VPS: Dizeres legais (Farm. Responsável)	VP/VPS	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g
08/12/2014	1098712/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/12/2014	1098712/14-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g
17/02/2014	0121369/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/02/2014	0121369/14-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Dizeres legais (Farmacêutico Responsável)	VP/VPS	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g
09/04/2013	0268308/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	09/04/2013	0268308/13-3	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	comprimidos de ação prolongada 500 mg 750 mg 1 g