

# Glucovance®

cloridrato de metformina, glibenclamida

## FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

GLUCOVANCE® 250 mg/1,25 mg

GLUCOVANCE® 500 mg/2,5 mg

GLUCOVANCE® 500 mg/5 mg

Comprimidos revestidos - Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

## USO ORAL – ADULTO

### COMPOSIÇÃO

GLUCOVANCE® 250 mg/1,25 mg

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de metformina ..... 250 mg

glibenclamida ..... 1,25 mg

Excipientes: povidona, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e talco.

GLUCOVANCE® 500 mg/2,5 mg

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de metformina ..... 500 mg

glibenclamida ..... 2,5 mg

Excipientes: povidona, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido férrico e óxido de ferro negro.

GLUCOVANCE® 500 mg/5 mg

Cada comprimido revestido contém:

cloridrato de metformina ..... 500 mg

glibenclamida ..... 5 mg

Excipientes: povidona, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido férrico e laca de amarelo quinolina.

## INFORMAÇÕES AO PACIENTE

### Ação esperada do medicamento

GLUCOVANCE® atua diminuindo os níveis de açúcar (glicose) sanguíneo, em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo as complicações desta doença.

### Cuidados de armazenamento

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

### Prazo de validade

Ver embalagem externa. Este prazo corresponde à validade do produto em condições adequadas de conservação. Este, como qualquer outro medicamento, não deve ser usado após vencido o prazo de validade ou caso suas características físicas estejam alteradas. Ao comprar um medicamento verifique se sua embalagem está íntegra.

### Gravidez e lactação

Não se recomenda o uso de GLUCOVANCE® em mulheres grávidas ou que estejam amamentando. Na gravidez, seu uso somente é indicado se julgado, pelo médico, absolutamente indispensável, devendo ser descontinuado pelo menos duas semanas antes da data provável do parto; na lactação, o médico deve decidir entre a amamentação ou a administração de GLUCOVANCE®, considerando a importância do medicamento para a mãe. Informe seu médico a

ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.

#### **Cuidados de administração**

GLUCOVANCE® é um medicamento que somente deve ser usado sob cuidadoso acompanhamento médico; seu uso inadequado pode trazer consequências graves para a saúde do paciente.

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

#### **Interrupção do tratamento**

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

#### **Reações adversas**

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

As reações adversas mais comuns devidas ao uso de GLUCOVANCE®, quase sempre de intensidades leve a moderada, são diarreia, dor na barriga, enjôo, vômitos, azia, aumento na formação de gases intestinais e gosto metálico.

Tontura, tremor, sudorese e sensação de fome incomum são sintomas de hipoglicemia e devem ser comunicados ao médico.

Caso surjam, repentinamente, mal estar, dores musculares, dificuldade respiratória, sonolência, desconforto gastrointestinal incomum, ou batimentos cardíacos mais lentos ou irregulares, o tratamento com GLUCOVANCE® deve ser interrompido e o médico informado imediatamente. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

**- TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

#### **Ingestão concomitante com outras substâncias**

GLUCOVANCE® deve ser administrado junto às refeições. Durante o uso do medicamento o consumo de álcool deve ser evitado ou reduzido a um mínimo. Nunca ingerir o medicamento junto com bebidas alcoólicas.

#### **Contra-indicações e Precauções**

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Enquanto estiver tomando GLUCOVANCE® só tome outro remédio se ele for receitado pelo seu médico.

GLUCOVANCE® é contra-indicado em pacientes alérgicos a qualquer componente de sua formulação, em pacientes com qualquer disfunção ou doença renal, em pacientes com doenças cardíacas graves (insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio) ou respiratórias e naqueles com acidose metabólica.

**- NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

#### **INFORMAÇÕES TÉCNICAS**

##### **Características**

GLUCOVANCE® contém em sua formulação glibenclamida e cloridrato de metformina, dois agentes com mecanismos de ação diferentes e complementares, usados no controle glicêmico em pacientes com diabetes do tipo 2.

A glibenclamida (ou gliburida) é uma droga hipoglicemiante oral, do grupo das Sulfoniluréias, cujo nome químico é 1 - [ [ p- [ 2 - (5 - cloro - o-anisamido) etil ] fenil ] sulfonil ] - 3 - ciclohexiluréia.

O cloridrato de metformina é uma droga hipoglicemiante oral, do grupo das biguanidas, cujo nome químico é cloridrato de 1,1 - dimetil biguanida.

#### **Mecanismo de ação**

A glibenclamida reduz o nível sanguíneo de glicose inicialmente pela estimulação da liberação de insulina pelo pâncreas, um efeito dependente do funcionamento de células beta das ilhotas pancreáticas. O mecanismo pelo qual a glibenclamida reduz a glicose sanguínea durante sua administração a longo prazo não foi definitivamente estabelecido. Durante a administração crônica de glibenclamida em pacientes com diabetes tipo 2, o seu efeito redutor sobre a glicose sanguínea persiste, a despeito de um gradual declínio da resposta secretória de insulina à droga. Efeitos extra-pancreáticos podem estar envolvidos no mecanismo de ação das drogas hipoglicemiantes do grupo das sulfoniluréias.

O cloridrato de metformina é um agente anti-hiperglicemiante oral que melhora a tolerância à glicose em pacientes com diabetes tipo 2, reduzindo tanto a glicose plasmática em jejum quanto a glicose plasmática pós-prandial. O cloridrato de metformina reduz a produção de glicose hepática, reduz a absorção intestinal de glicose e melhora a sensibilidade à insulina, aumentando a captação e utilização periféricas da glicose.

De acordo com o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou por cerca de 10 anos, mais de 7000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes de Tipo II, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

Estudos clínicos duplo-cegos e randomizados com GLUCOVANCE® 250 mg/1,25 mg, 500 mg/2,5 mg e 500 mg/5 mg, envolvendo pacientes portadores de diabetes tipo 2 (a) não satisfatoriamente controlados somente com dieta e exercícios, b) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose máxima de uma sulfoniluréia, e c) não satisfatoriamente controlados com dieta, exercícios e dose próxima da máxima de metformina), evidenciaram o comportamento sinérgico da glibenclamida e da metformina quando administradas conjuntamente, numa formulação dose-fixa como GLUCOVANCE®: este tratamento proporcionou maiores reduções na HbA1c (hemoglobina glicosilada) FPG (glicose plasmática em jejum) e PPG (glicose plasmática pós-prandial), quando comparado com a administração de glibenclamida e metformina isoladamente.

### **Farmacocinética**

A glibenclamida é rapidamente absorvida do trato gastrointestinal, com concentrações plasmáticas de pico sendo alcançadas dentro de 2 a 4 horas e observando-se baixos, mas detectáveis, níveis em 24 horas. Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas.

A absorção pode ser mais lenta em pacientes hiperglicêmicos. É metabolizada, quase que completamente, no fígado e seu principal metabólito é muito pouco ativo. Aproximadamente 50% de uma dose oral é excretada na urina e 50%, por via biliar, nas fezes.

O cloridrato de metformina é lenta e incompletamente absorvido do trato gastrointestinal; a biodisponibilidade de uma dose única de 500 mg é reportada ser de 50 a 60%, observando-se alguma redução se ingerida com alimentos. Ligase muito pouco às proteínas plasmáticas, sendo excretado na urina, de forma inalterada. Sua meia-vida de eliminação plasmática é de 2 a 6 horas, após administração oral.

Em estudos da biodisponibilidade de GLUCOVANCE® 500 mg/2,5 mg e 500 mg/5 mg, as AUCs (curvas de concentração plasmática x tempo) médias do seu componente glibenclamida foram 18% e 7%, respectivamente, maiores que aquela da glibenclamida co-administrada com metformina em formulações isoladas. Considerando-se o mesmo parâmetro farmacocinético (AUC), o componente metformina de GLUCOVANCE® foi bioequivalente à metformina co-administrada com glibenclamida em formulações isoladas.

Após administração de um único comprimido de GLUCOVANCE® 500 mg/5 mg com uma solução de glicose a 20%, ou com uma de solução de glicose a 20% e alimento, não se observou efeito do alimento sobre a C<sub>máx</sub> (nível plasmático máximo alcançado) mas sim um relativamente pequeno efeito, para maior, do alimento sobre a AUC do componente glibenclamida. O T<sub>máx</sub> (tempo para o pico de concentração plasmática) para o componente Glibenclamida foi reduzido de 7,5 horas para 2,75 horas, com alimento, quando comparado aquele, do mesmo componente, quando o comprimido de GLUCOVANCE® foi administrado em jejum com uma solução de glicose a 20%. Não se observou efeito do alimento sobre a farmacocinética do componente metformina de GLUCOVANCE®.

### **Indicações**

GLUCOVANCE® é indicado como terapia inicial, juntamente com dieta e exercícios, para melhorar o controle glicêmico em pacientes portadores de diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM ou diabetes do tipo 2), cuja hiperglicemia não é satisfatoriamente controlada somente com dieta e exercícios.

GLUCOVANCE® é indicado como terapia de segunda linha, em pacientes portadores de diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM ou diabetes tipo 2), quando não se obtém um controle glicêmico adequado com dieta, exercícios e tratamento inicial com uma sulfoniluréia ou metformina.

### **Contra-indicações**

Conhecida hipersensibilidade a qualquer componente da formulação de GLUCOVANCE®; doença ou disfunção renal (clearance de creatinina 60 ml/min), inclusive quando resultante de condições tais como colapso cardiovascular (choque), infarto agudo do miocárdio ou septicemia (ver os itens Cuidados e Precauções); insuficiência cardíaca congestiva requerendo tratamento farmacológico, e acidose metabólica aguda ou crônica, incluindo ceto-acidose diabética com ou sem coma (ceto-acidose diabética deve ser tratada com insulina).

### **Precauções e Advertências**

#### **Cuidados**

#### **Acidose lática**

A acidose lática é uma rara, mas séria, complicação metabólica que pode ocorrer em consequência da acumulação de metformina durante o tratamento com GLUCOVANCE®; quando ela ocorre, é fatal em aproximadamente 50% dos casos. A acidose lática pode também ocorrer em associação com algumas condições patofisiológicas, incluindo o próprio diabetes mellitus, e sempre que existam significativas hipoperfusão e hipoxemia tissulares.

A acidose lática é caracterizada por níveis sanguíneos elevados de lactato ( $> 5 \text{ mmol/l}$ ), pH sanguíneo diminuído, distúrbios eletrolíticos com um hiato (gap) aniônico aumentado, e uma relação lactato/piruvato aumentada. Quando a metformina está implicada como causa de acidose lática, níveis plasmáticos da droga  $> 5 \text{ } \mu\text{g/ml}$  são, geralmente, encontrados.

A incidência informada de acidose lática em pacientes recebendo cloridrato de metformina é muito baixa (aproximadamente 0.03 casos / 1000 pacientes-ano, com aproximadamente 0.015 casos fatais / 1000 pacientes/ano). Os casos reportados têm ocorrido principalmente em pacientes diabéticos com insuficiência renal importante, incluindo doença renal intrínseca e hipoperfusão renal, freqüentemente no contexto de problemas médico-cirúrgicos múltiplos e concomitantes e igualmente múltiplos e concomitantes medicamentos. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva requerendo tratamento farmacológico, em particular aqueles com insuficiência cardíaca congestiva aguda ou instável, de risco para hipoperfusão e hipoxemia, apresentam risco aumentado de desenvolverem acidose lática. O risco de acidose lática pode, assim, ser significativamente diminuído monitorando-se regularmente a função renal dos pacientes tratados com metformina e utilizando-se a dose efetiva mínima da droga. Em particular, o tratamento dos pacientes idosos deve ser acompanhado de cuidadoso monitoramento da função renal. O tratamento com GLUCOVANCE® não deve ser iniciado em pacientes com 80 anos ou mais de idade, a não ser que a medida do clearance da creatinina demonstre que a função renal não está reduzida, uma vez que estes pacientes são mais suscetíveis de desenvolver acidose lática. O tratamento com GLUCOVANCE® deve ser imediatamente interrompido na presença de qualquer condição associada com hipoxemia, desidratação ou septicemia. Uma vez que a diminuição da função hepática pode limitar significativamente a capacidade do organismo de eliminação de lactato, deve-se evitar o uso de GLUCOVANCE® em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de doença hepática. Os pacientes devem ser prevenidos contra o consumo excessivo, agudo ou crônico, de álcool, quando em tratamento com GLUCOVANCE®, uma vez que o álcool potencializa os efeitos do cloridrato de metformina sobre o metabolismo dos lactatos. GLUCOVANCE® deve ser temporariamente descontinuado antes do uso de qualquer contraste radiológico intravascular e em caso de qualquer procedimento cirúrgico (ver também Precauções).

O início da acidose láctica é, freqüentemente súbito, acompanhado somente de sintomas não-específicos, tais como mal-estar, mialgias, dificuldade respiratória, sonolência e desconforto abdominal. Em quadros mais avançados podem se associar aos sinais anteriores, hipotermia, hipotensão e bradiarritmias persistentes. O paciente e seu médico devem estar informados da possível importância de tais sintomas e o paciente deve estar instruído a informar o médico imediatamente se eles ocorrerem (ver também Precauções). GLUCOVANCE® deve ser interrompido até que a situação se esclareça. A determinação dos eletrólitos séricos, cetonas, glicose sanguínea e, se indicado, pH sanguíneo, nível de lactato e às vezes os níveis sanguíneos de metformina podem ser úteis. Uma vez que um paciente está estabilizado em determinado nível de dose de GLUCOVANCE®, sintomas gastrointestinais, que são mais comuns no início da terapia com metformina, podem não estar relacionados à droga; a ocorrência tardia de sintomas gastrointestinais pode ser devida à acidose láctica ou outra doença séria.

Níveis de lactato em plasma venoso em jejum acima do limite superior normal mas menores que 5 mmol/l em pacientes fazendo uso de GLUCOVANCE®, podem não necessariamente indicar a iminência de acidose láctica, podendo ser explicados por outros mecanismos, tais como diabetes insuficientemente controlado ou obesidade, atividade física excessiva ou problemas técnicos na manipulação das amostras (ver também Precauções).

Deve-se suspeitar de acidose láctica em qualquer paciente diabético com acidose metabólica sem evidência de cetoacidose (cetonúria e cetonemia).

A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada em um hospital. Em um paciente com acidose láctica que esteja fazendo uso de GLUCOVANCE®, o produto deve ser imediatamente descontinuado, bem como imediatamente instituídas medidas gerais de suporte. Uma vez que o cloridrato de metformina é dialisável (com um clearance de até 170 ml/min sob boas condições hemodinâmicas) recomenda-se imediata hemodiálise para corrigir a acidose e remover a metformina acumulada. Este procedimento freqüentemente resulta em pronta reversão dos sintomas e recuperação do paciente (ver também Contra-indicações e Precauções).

## **Precauções**

### **Geral**

#### **Hipoglicemia**

GLUCOVANCE® é capaz de produzir hipoglicemia ou sintomas hipoglicêmicos (obnubilação, vertigem, tremor, sudorese e sensação de fome); portanto, uma correta seleção de pacientes, doses e instruções são importantes para evitar potenciais episódios hipoglicêmicos. O risco de hipoglicemia apresenta-se aumentado quando a ingestão calórica é deficiente, quando exercícios vigorosos não são compensados com adequada suplementação calórica, ou durante uso concomitante com outros agentes hipoglicemiantes ou etanol. Insuficiência renal ou hepática podem causar elevação dos níveis das drogas, tanto da glibenclamida quanto do cloridrato de metformina e a insuficiência hepática pode também diminuir a capacidade gliconeogênica, fatos que aumentam o risco de reações hipoglicêmicas. Pacientes idosos, debilitados ou mal-nutridos e aqueles com insuficiência supra-renal ou hipofisária, ou intoxicação alcoólica, são particularmente suscetíveis a efeitos hipoglicêmicos. Pode-se ter dificuldade de reconhecer a hipoglicemia no paciente idoso e naqueles que estejam usando bloqueadores beta-adrenérgicos.

### **cloridrato de metformina**

#### **Monitoramento da função renal**

Sabe-se que a metformina é substancialmente excretada pelo rim, e o risco de acumulação da metformina e acidose láctica aumenta com o grau de insuficiência da função renal. Assim, pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite normal superior para a idade, não devem ser tratados com GLUCOVANCE®. Em pacientes com idade avançada, GLUCOVANCE® deve ser cuidadosamente titulado para se estabelecer a dose mínima para um adequado efeito glicêmico, uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal. Em pacientes idosos, particularmente naqueles com idades > 80 anos, a função renal deve ser regularmente monitorada e, como regra geral, não deve ser

administrada a dose máxima de GLUCOVANCE® (ver Cuidados e Posologia). Antes de se iniciar o tratamento com GLUCOVANCE®, e subsequente pelo menos uma vez ao ano, a função renal deve ser avaliada e determinada como normal. Em pacientes nos quais se antecipa o desenvolvimento de uma disfunção renal, a função renal deve ser avaliada mais frequentemente e o tratamento com GLUCOVANCE® descontinuado caso se faça presente evidência de insuficiência renal.

#### Uso concomitante de medicamentos que podem afetar a função renal ou a disponibilidade da metformina.

O uso concomitante de medicamentos que possam afetar a função renal ou causar alteração hemodinâmica

significativa, ou que possam interferir com a disponibilidade da metformina, tais como drogas catiônicas que são eliminadas por secreção tubular renal (ver Interações medicamentosas), devem ser usadas com cautela.

#### Estudos radiológicos envolvendo o uso de contrastes iodados intravasculares.

A administração de contrastes intravasculares à base de materiais iodados pode provocar alteração aguda da

função renal e tem sido associada com acidose láctica em pacientes recebendo metformina (ver Contra-indicações). Assim, em pacientes nos quais se planeja quaisquer estudos desta natureza, GLUCOVANCE® deve ser temporariamente descontinuado à época ou antes do procedimento, mantida esta descontinuação nas 48 horas subsequentes ao mesmo e somente reinstituído o tratamento após reavaliação da função renal, que deve mostrar-se normal.

#### Estados de hipóxia

Colapso cardiovascular (choque) de qualquer causa, insuficiência cardíaca congestiva aguda, infarto agudo do miocárdio, e outras condições caracterizadas por hipoxemia, têm sido associadas com acidose láctica e podem também causar azotemia pré-renal. Quando tais eventos ocorrem em pacientes submetidos à terapia com GLUCOVANCE®, esta deve ser descontinuada imediatamente.

#### Procedimentos cirúrgicos

A terapia com GLUCOVANCE® deve ser temporariamente suspensa quando de qualquer procedimento cirúrgico (exceto pequenos procedimentos, não associados com restrição da ingestão de alimentos e líquidos) e não deve ser reinstituída até que a alimentação oral do paciente tenha sido restabelecida e a função renal tenha sido avaliada como normal.

#### Ingestão de álcool

O álcool é conhecido por potencializar o efeito da metformina sobre o metabolismo dos lactatos. Os pacientes, portanto, devem ser prevenidos contra o consumo de álcool, agudo ou crônico, enquanto tratados com GLUCOVANCE®. O álcool pode também aumentar o risco de hipoglicemia, devido a seu efeito sobre a atividade gliconeogênica do fígado.

#### Insuficiência hepática

Uma vez que a insuficiência da função hepática tem sido associada com alguns casos de acidose láctica, deve-se evitar o uso de GLUCOVANCE® em pacientes com evidência clínica ou laboratorial de doença hepática.

#### Níveis de Vit. B12

Em estudos clínicos controlados com metformina, de seis meses ou mais de duração, observou-se, em alguns pacientes (aproximadamente 7% deles), uma diminuição dos níveis séricos de vit. B12, sem manifestações clínicas. Tal fato, possivelmente devido à interferência da metformina sobre a absorção da vit. B12 do complexo Fator intrínseco – B12, é entretanto, muito raramente associado com anemia e parece ser rapidamente reversível com a descontinuação da metformina ou suplementação de vit. B12. Recomenda-

se determinação anual dos parâmetros hematológicos em pacientes tratados com metformina e qualquer anormalidade aparente deve ser apropriadamente investigada e tratada (Ver Testes laboratoriais).

Certos indivíduos (aqueles com inadequada ingestão ou absorção de vit. B12 ou cálcio) parecem ser predispostos a apresentar níveis subnormais de vit. B12. Nestes pacientes, pode ser útil determinar-se os níveis séricos de vit. B12 duas a três vezes ao ano.

#### Alteração no quadro clínico de pacientes com diabetes tipo 2 previamente controlado

Um paciente com diabetes tipo 2, previamente bem controlado com metformina, que desenvolve anormalidades laboratoriais ou queixa clínica (especialmente queixa vaga e pobremente definida), deve ser imediatamente avaliado para evidência de ceto-acidose ou acidose láctica. A avaliação deve incluir eletrólitos séricos e cetonas, glicose sangüínea e, se indicado, pH sangüíneo e níveis sangüíneos de lactatos, piruvatos e metformina. Em caso de ocorrência de qualquer forma de acidose, GLUCOVANCE® deve ser imediatamente interrompido e instituídas outras medidas corretivas apropriadas (ver também Cuidados).

#### Testes laboratoriais

Determinações periódicas da glicose sangüínea em jejum e da hemoglobina glicosilada (HbA<sub>1c</sub>) devem ser realizadas para monitorar a resposta terapêutica.

Deve-se realizar o monitoramento inicial e periódico (pelo menos uma vez ao ano) dos parâmetros hematológicos (hemoglobina/hematócrito e contagem de células) e da função renal (creatinina sérica). Ainda que anemia megaloblástica seja observada raramente nos pacientes tratados com metformina, em caso de ser suspeitada deve-se excluir deficiência de vit. B12.

#### Gravidez

##### Efeitos teratogênicos

Informações recentes sugerem fortemente que níveis de glicose sangüínea anormais durante a gravidez estão associados com uma alta incidência de anormalidades congênitas. Os especialistas recomendam que, durante a gravidez, deve ser usada a insulina para manter a glicose sangüínea tão próxima do normal quanto possível.

Não existem adequados e bem controlados estudos em mulheres grávidas com GLUCOVANCE® ou com seus constituintes (metformina e glibenclamida), considerados isoladamente. Igualmente, não foram realizados estudos em animais com GLUCOVANCE®. Os dados referidos em seguida são baseados em estudos realizados com a metformina e a glibenclamida isoladamente.

##### glibenclamida

Foram realizados estudos sobre a reprodução em ratos e coelhos com doses até quinhentas vezes a dose humana diária máxima recomendada de 20 mg de glibenclamida, com base em comparações das áreas das superfícies corporais, que não revelaram evidências de prejuízos à fertilidade ou danos ao feto devidos à glibenclamida.

##### cloridrato de metformina

A metformina não foi teratogênica em ratos ou coelhos em doses até 600 mg/kg/dia. Esta dose corresponde a uma exposição de cerca de seis e duas vezes a dose humana diária máxima recomendada de 2000 mg de metformina, respectivamente, com base em comparações das áreas das superfícies corporais. A determinação das concentrações fetais demonstrou que a placenta se constituiu numa barreira parcial à metformina.

Uma vez que os estudos em animais, sobre reprodução, não são sempre preditivos da resposta humana, GLUCOVANCE® não deve ser usado durante a gravidez, a menos que absolutamente necessário.

##### Efeitos não-teratogênicos

Têm sido observados casos de hipoglicemia severa prolongada (4 a 10 dias) em recém-nascidos de mães em tratamento com sulfoniluréias. Este fato tem ocorrido mais

freqüentemente com o uso de agentes com meias-vidas prolongadas. Conforme dito anteriormente, não se recomenda o uso de GLUCOVANCE® durante a gravidez. Entretanto, se usado, deve ser descontinuado pelo menos duas semanas antes da data provável do parto.

#### Lactação

Embora não se conheça se a glibenclamida é excretada no leite humano, algumas sulfoniluréias são conhecidas por serem excretadas por esta via. Estudos em ratas lactantes mostraram que a metformina é excretada no leite e alcança níveis comparados àqueles do plasma. Estudos similares não foram conduzidos em mulheres lactantes.

Uma vez que existe o risco potencial de hipoglicemia no lactente, uma decisão deve ser tomada, de descontinuação da amamentação ou da administração de GLUCOVANCE®, levando em consideração a importância do medicamento para a mãe. Caso GLUCOVANCE® seja descontinuado e somente dieta seja insuficiente para controlar a glicose sanguínea, deve ser considerada a terapia insulínica.

#### Uso pediátrico

Não foi estabelecida a segurança e eficácia de GLUCOVANCE® em pacientes pediátricos.

#### Interações medicamentosas

##### **GLUCOVANCE®**

Certas drogas tendem a produzir hiperglicemia e podem levar à perda do controle da glicose sanguínea. Estas drogas incluem as tiazidas e outros diuréticos, corticoesteróides, fenotiazinas, medicamentos para tireóide, estrógenos, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpatomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida.

Quando tais drogas são administradas a paciente em tratamento com GLUCOVANCE®, aquele deve ser cuidadosamente observado para descontrole da glicose sanguínea; quando retiradas, o paciente deve, igualmente, ser observado com cuidado com vistas à possibilidade de ocorrência de hipoglicemia. Os inibidores ECA podem reduzir a glicemia tornando necessários reajustes posológicos. A metformina liga-se pouco às proteínas plasmáticas e é, assim, pouco provável que venha a interagir com drogas altamente ligadas às proteínas plasmáticas, tais como salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol e probenecida, quando comparada às sulfoniluréias, que ligam-se extensivamente às proteínas séricas.

Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando a acúmulo de metformina e risco de acidose láctica. Igualmente pode ocorrer falência renal, com acúmulo de metformina e risco de acidose láctica em decorrência da utilização intravascular de contrastes iodados.

##### **glibenclamida**

A ação hipoglicêmica das sulfoniluréias pode ser potencializada por certas drogas, incluindo-se os agentes antiinflamatórios não-esteróides e outras drogas que ligam-se altamente às proteínas séricas, salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, probenecida, cumarínicos, inibidores da monoamino-oxidase e agentes bloqueadores beta-adrenérgicos.

Quando tais drogas são administradas ao paciente recebendo GLUCOVANCE®, este deve ser cuidadosamente observado para hipoglicemia; quando retiradas, o paciente deve, igualmente, ser observado com cuidado com vistas à possibilidade de ocorrência de descontrole da glicose sanguínea.

Uma possível interação entre glibenclamida e ciprofloxacina, um antibiótico do grupo das fluoroquinolonas, tem sido reportada, resultando em uma potencialização da ação hipoglicêmica da glibenclamida. O mecanismo desta interação não é conhecido.

Uma interação potencial entre miconazol oral e agentes hipoglicemiantes orais, provocando severa hipoglicemia, tem sido reportada. Não se sabe se esta interação ocorre também com preparações intravenosas, tópicas ou vaginais de miconazol.

##### **cloridrato de metformina**

##### **furosemida**



Estudo de dose única da interação metformina-furosemida, em voluntários sadios, demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos de ambas as drogas, quando co-administradas, são afetados. A furosemida aumentou a  $C_{\text{máx}}$  plasmática e sangüínea da metformina em 22% e a AUC sangüínea em 15%, sem qualquer alteração significativa no clearance renal da metformina. Quando administrada com metformina, a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC da furosemida mostraram-se 31% e 12% menores, respectivamente, comparando-se com sua administração isolada, e a sua meia-vida terminal foi reduzida em 32%, sem qualquer alteração significativa no clearance renal da furosemida. Não se dispõe de informações acerca da interação metformina-furosemida quando co-administradas cronicamente.

#### nifedipino

Estudo de dose única da interação metformina-nifedipino, em voluntários sadios, demonstrou que a coadministração de nifedipino aumentou a  $C_{\text{máx}}$  e a AUC plasmática da metformina em 20% e 9% respectivamente, aumentando também a quantidade da droga excretada na urina. O  $T_{\text{máx}}$  e a meia-vida não foram afetados. O nifedipino parece aumentar a absorção da metformina. A metformina apresentou efeitos mínimos sobre o nifedipino.

#### Drogas catiônicas

Drogas catiônicas (por exemplo, amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triamterene, trimetoprima e vancomicina) que são eliminadas por secreção tubular renal, teoricamente apresentam potencial para interação com a metformina por competirem por sistemas de transporte tubulares renais comuns.

Tal interação entre a metformina e a cimetidina oral foi observada em voluntários sadios, tanto em estudos da interação com dose única quanto com doses múltiplas, com um aumento de 60% no pico plasmático de metformina e nas concentrações sangüíneas totais e um aumento de 40% na AUC da metformina no plasma e no sangue total. Não se observou alteração na meia-vida de eliminação no estudo com dose única. A metformina não teve efeito sobre a farmacocinética da cimetidina. Embora tais interações sejam hipotéticas (exceto para a cimetidina), recomenda-se monitoramento cuidadoso do paciente e ajuste da dose de GLUCOVANCE® e/ou da droga catiônica, em pacientes em tratamento com medicamentos catiônicos excretados através do sistema excretor tubular renal proximal e que venham a fazer uso de GLUCOVANCE®.

#### Outras

Em voluntários sadios, em estudos de interação metformina-propranolol e metformina-ibuprofeno, com doses únicas, as farmacocinéticas das drogas não foram afetadas quando co-administradas.

#### Reações adversas

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as freqüências são definidas em - muito comuns:  $> 1/10$ ; comuns:  $> 1/100$  e  $< 1/10$ ; incomuns:  $> 1/1000$  e  $< 1/100$ ; raras:  $> 1/10000$  e  $< 1/1000$ ; muito raras:  $< 1/10000$ ; casos isolados).

Sistema sangüíneo e linfático (reversíveis com a descontinuação do tratamento) - *Raras*: leucopenia, trombocitopenia. *Muito raras*: agranulocitose, anemia hemolítica, aplasia da medula óssea e pancitopenia.

Metabolismo e nutrição - hipoglicemia (ver "Precauções e Advertências"). *Incomuns*: crises de porfiria hepática e cutânea. *Muito raras*: acidose láctica (ver "Precauções e Advertências"). Diminuição da absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos durante tratamento a longo prazo com metformina. Recomenda-se consideração da etiologia se o paciente apresentar anemia megaloblástica. Reações do tipo dissulfiram com a ingestão de bebidas alcoólicas.

Sistema nervoso central - *Comuns*: distúrbios do paladar.

Visão - distúrbios visuais transitórios podem ocorrer no início do tratamento em função da redução da glicemia.

Distúrbios gastrintestinais - *Muito comuns*: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e perda do apetite. Estas reações ocorrem mais freqüentemente durante o início do tratamento e

regridem espontaneamente na maioria das vezes. Para preveni-las, recomenda-se que o produto seja administrado em 2 ou 3 tomadas diárias. Um lento aumento da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

**Distúrbios hepatobiliares** - *Muito raras*: anormalidades em testes da função hepática ou hepatite requerendo

descontinuação do tratamento.

**Pele e tecido subcutâneo** - *Raras*: prurido, urticária, erupção maculo-papular. *Muito raras*: angiite alérgica cutânea ou visceral, eritema multiforme, dermatite exfoliativa, fotossensibilização, urticária evoluindo para choque. Pode ocorrer reatividade cruzada com sulfonamidas e seus derivados.

**Exames laboratoriais** - *Incomuns*: elevações medianas a moderadas nas concentrações séricas de uréia e creatinina. *Muito raras*: hiponatremia.

### **Posologia**

GLUCOVANCE® deve ser administrado junto às refeições e iniciado com uma dose baixa, que deve ser aumentada gradualmente, objetivando-se evitar a ocorrência de hipoglicemia (principalmente devida à glibenclamida), reduzir os efeitos colaterais gastrointestinais (principalmente devidos à metformina) e permitir a determinação da dose mínima efetiva para o controle adequado da glicose sangüínea, considerando-se a individualidade de cada paciente.

Ao início do tratamento e durante o ajuste da dose, recomenda-se monitoramento apropriado da glicose sangüínea com vistas à determinação da resposta terapêutica a GLUCOVANCE® e identificação da dose mínima eficaz para o paciente.

Em seguida, para acessar a efetividade do tratamento, a HbA1c (hemoglobina glicosilada) deve ser medida a intervalos de 3 meses, aproximadamente (este parâmetro é um melhor indicador do controle glicêmico a longo prazo que a glicose sangüínea). O objetivo terapêutico em todos os pacientes com diabetes tipo 2 é reduzir a FPG (glicose plasmática em jejum), PPG (glicose plasmática pós-prandial) e a HbA1c a níveis normais ou tão próximos do normal quanto possível.

### **GLUCOVANCE® – terapia inicial**

Em pacientes com diabetes tipo 2, nos quais a hiperglicemia não foi controlada satisfatoriamente somente com dieta e exercícios, recomenda-se a dose inicial de um comprimido ao dia de GLUCOVANCE® 250 mg/1,25 mg, junto com uma refeição. Como terapia inicial em pacientes com valores de HbA1c > 9% ou FPG > 200 mg/dl, pode administrar-se a dose de um comprimido de GLUCOVANCE® 250 mg/1,25 mg duas vezes ao dia, junto ao café da manhã e ao jantar. Os aumentos de dose devem ser feitos a intervalos de duas semanas, acrescentando-se um comprimido de GLUCOVANCE® 250 mg/ 1,25 mg ao dia, até o alcance da dose mínima efetiva para um controle adequado da glicose sangüínea. Na experimentação clínica com GLUCOVANCE® como terapia inicial, não foram testadas doses diárias maiores que 2000 mg/10 mg.

GLUCOVANCE® 500 mg/5 mg não deve ser usado como terapia inicial devido a um aumento do risco de hipoglicemia.

### **GLUCOVANCE® – uso em pacientes previamente tratados (terapia de segunda linha)**

Em pacientes não adequadamente controlados com glibenclamida (ou outra sulfoniluréia) ou metformina, administradas isoladamente, a dose inicial recomendada é de um comprimido de GLUCOVANCE® 500 mg/2,5 mg ou de GLUCOVANCE® 500 mg/5 mg duas vezes ao dia, junto ao café da manhã e ao jantar. Para evitar hipoglicemia, deve-se observar que a dose inicial de GLUCOVANCE® não contenha quantidade superior de glibenclamida ou metformina àquela previamente em uso pelo paciente. Os aumentos da dose diária não devem exceder ao equivalente a um comprimido de GLUCOVANCE® 500 mg/5 mg, até o alcance da dose mínima efetiva para um controle adequado da glicose sangüínea, ou até a dose máxima diária de 2000 mg/20 mg.

Nos pacientes previamente tratados com terapia combinada de glibenclamida (ou outra sulfoniluréia) e metformina, se trocada para GLUCOVANCE®, a dose inicial não deve exceder a dose diária de glibenclamida (ou a dose equivalente de outra sulfoniluréia) e de metformina previamente em uso pelo paciente. Em seguida a esta troca, os pacientes devem ser monitorados

cuidadosamente para sinais e sintomas de hipoglicemia e, para os aumentos de dose com vistas ao alcance do controle adequado da glicose sangüínea, deve-se proceder como descrito imediatamente acima.

### **Superdose glibenclamida**

A superdose com sulfoniluréias, incluindo-se a glibenclamida, pode produzir hipoglicemia. Sintomas hipoglicêmicos leves, sem perda da consciência ou sinais neurológicos, devem ser tratados agressivamente com glicose oral e ajustamento na dose da droga e/ou padronização da alimentação. Deve-se instituir um monitoramento rigoroso, até que o médico se assegure de que o paciente está fora de perigo. Reações hipoglicêmicas graves, com coma, convulsão ou outro sinal/sintoma neurológico, ocorrem infrequentemente, mas são emergências médicas que requerem hospitalização imediata.

Em caso de suspeita ou diagnóstico de coma hipoglicêmico, deve ser administrada ao paciente uma injeção intravenosa rápida de solução de glicose concentrada (a 50%); este procedimento deve ser seguido por uma infusão contínua de uma solução de glicose mais diluída (a 10%), a uma velocidade que mantenha a glicose sangüínea acima de 100 mg/dl. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante, minimamente, 24 a 48 horas, uma vez que a hipoglicemia pode reaparecer após aparente recuperação clínica.

### **cloridrato de metformina**

Não se tem observado hipoglicemia mesmo com a ingestão de altas doses de metformina, embora seja possível, em tais circunstâncias, a ocorrência de acidose láctica (ver Cuidados). A metformina é dialisável com um clearance de até 170 ml/min, sob boas condições hemodinâmicas. Portanto, a hemodiálise pode ser útil para remover a droga acumulada em pacientes nos quais se suspeita de superdose de metformina.

### **Pacientes idosos**

Nos estudos clínicos realizados não se observaram diferenças, considerando-se eficácia e segurança, entre pacientes idosos e jovens, mas não se deve descartar uma possível maior sensibilidade de alguns pacientes idosos.

O cloridrato de metformina é conhecido por ser substancialmente excretado pelo rim e como o risco de reações adversas sérias à droga é maior em pacientes com insuficiência da função renal, GLUCOVANCE® somente deve ser usado em pacientes com função renal normal (ver Contra-indicações e Cuidados). Uma vez que o envelhecimento associa-se à redução da função renal, GLUCOVANCE® deve ser usado com cautela em pacientes idosos. Deve-se ter cuidado na determinação da dose, o que deve ser feito com base em monitoramento cuidadoso e regular da função renal. De uma maneira geral, os pacientes idosos não devem ser tratados com a dose máxima recomendada de GLUCOVANCE® (ver Cuidados e Posologia).

### **ATENÇÃO:**

ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

### **- VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

- Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

M.S. 1.0089.0270

Farm. Resp.: Marcos A. Silveira Jr. - CRF-RJ nº 6403

Importado por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099 - Rio de Janeiro - RJ

CEP 22710-571- Indústria Brasileira

Fabricado por: Merck Santé s.a.s. - Lyon - França

Sob licença de:  
Merck Santé s.a.s.  
Lyon - França