



Teutoformin®

cloridrato de metformina



FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido 500mg

Embalagens contendo 30, 50, 150, 200 e 500 comprimidos.

Comprimido 850mg

Embalagens contendo 30, 50, 150, 200 e 500 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças acima de 10 anos)

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 500mg contém:

cloridrato de metformina.....500mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool etílico, povidona, óleo vegetal hidrogenado, talco e água de osmose reversa.

Cada comprimido de 850mg contém:

cloridrato de metformina.....850mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool etílico, povidona, óleo vegetal hidrogenado, talco e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação do medicamento: Tratamento do diabetes, para normalização dos níveis elevados de açúcar no sangue e redução das complicações do diabetes (aumento do açúcar no sangue causado pelo mau funcionamento do metabolismo).

Indicações do medicamento: Este medicamento é um antidiabético de uso oral, que associado a uma dieta apropriada, é utilizado para o tratamento do diabetes tipo 2, isoladamente ou em combinação com outros antidiabéticos orais, como por exemplo aqueles da classe das sulfonilureias. Pode ser utilizado também para o tratamento do diabetes tipo 1 em complementação à insulino terapia. Este medicamento também está indicado na síndrome dos ovários policísticos.

Riscos do medicamento:

CONTRAINDICAÇÕES: VOCÊ NÃO DEVE USAR ESTE MEDICAMENTO DURANTE A GRAVIDEZ. O MEDICAMENTO TAMBÉM ESTÁ CONTRAINDICADO PARA ALCOÓLATRAS, PESSOAS COM DOENÇAS DOS RINS E DO FÍGADO, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA, INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO, ALTERAÇÕES RESPIRATÓRIAS, INFEÇÕES OU ALERGIA A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DA FÓRMULA.

ADVERTÊNCIAS: O USO DA METFORMINA NÃO ELIMINA A NECESSIDADE DE REGIME COM REDUÇÃO DE AÇÚCARES EM TODOS OS CASOS DE DIABETES, ASSIM COMO DE REGIME COM REDUÇÃO DE AÇÚCARES E CALORIAS QUANDO HOUVER, ASSOCIADAMENTE, EXCESSO DE PESO. REALIZE REGULARMENTE OS CONTROLES BIOLÓGICOS HABITUAIS DO DIABETES.

DURANTE O TRATAMENTO, A OCORRÊNCIA DE VÔMITOS E DOR ABDOMINAL ACOMPANHADA DE CÂMBRAS MUSCULARES OU MAL-ESTAR GERAL COM FADIGA INTENSA PODE SER SINAL DE PERDA DO CONTROLE DO DIABETES. ISTO PODE SER EM DECORRÊNCIA DE ACIDOSE LÁCTICA. O TRATAMENTO DEVE SER INTERROMPIDO E O PACIENTE DEVE CONSULTAR O MÉDICO IMEDIATAMENTE.

PRECAUÇÕES: ESTE MEDICAMENTO, USADO ISOLADAMENTE, NÃO CAUSA HIPOGLICEMIA E PORTANTO, NÃO INTERFERE NA HABILIDADE DE DIRIGIR OU OPERAR MÁQUINAS. NO ENTANTO, OS PACIENTES DEVEM ESTAR ALERTAS AOS SINTOMAS DA HIPOGLICEMIA E SEUS EFEITOS QUANDO ESTE MEDICAMENTO FOR USADO COM OUTRAS DROGAS HIPOGLICEMIANTEIS TAIS COMO SULFONILUREIA E/OU COM INSULINA (SINTOMAS DA HIPOGLICEMIA: ANSIEDADE, COMPORTAMENTO SIMILAR À EMBRIAGUEZ, ALTERAÇÕES VISUAIS,

SUOR FRIO, CONFUSÃO MENTAL, PALIDEZ, DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO, FOME EXCESSIVA, AUMENTO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA, DOR DE CABEÇA, NÁUSEA, IRRITABILIDADE, PESADELOS, SONO NÃO RESTAURADOR, TREMORES, CANSAÇÃO INCOMUM OU FRAQUEZA).

Interações medicamentosas: A ingestão juntamente com alimentos não prejudica a absorção do medicamento. Durante o uso do medicamento, evite o consumo de álcool ou reduza-o a um mínimo. Nunca ingira o medicamento junto com bebidas alcoólicas. Certos agentes hiperglicemiantes (corticosteroides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais, fenotiazinas, agentes simpaticomiméticos do tipo β_2 , tetracosáctide, danazol, estrógenos, hormônios tireoidianos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoniazida) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de metformina ou sua combinação com sulfonilureias hipoglicemiantes ou terapia com insulina. Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos. Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando ao acúmulo de metformina e risco, embora raro, 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, por isso a necessidade de suspender o uso 48 horas antes do exame contrastado. A metformina, usada isoladamente, raramente ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização de ação, quando é administrada em associação com insulina ou sulfonilureias. Os medicamentos listados a seguir podem interagir com a metformina: furosemida, amilorida, tiazida, cimetidina, nifedipino, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinino, ranitidina, triamtereno, trimetoprina, vancomicina, contraceptivos estrógenos, estrógenos, isoniazida, niacina, fenitoína, fenitoína, agentes simpaticomiméticos, hormônios tireoidianos, clofibrato, inibidores da monoaminoxidase, probenecida, propranolol, rifabutina, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas, sulfonilureias.

Alterações nos exames laboratoriais: Pode haver um resultado falso-positivo de cetonas na urina. Concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides podem estar reduzidas em usuários de metformina. Já a concentração de HDL pode estar ligeiramente aumentada, assim como a concentração de lactato no jejum pode estar aumentada.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe a seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso deste medicamento.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária de 0 a 10 anos.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

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

Modo de uso: Tome os comprimidos de Teutoformin® junto com as refeições, iniciando o tratamento com doses pequenas que podem ser gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia. As doses devem ser divididas. Por exemplo, se a dosagem diária indicada é de 2 comprimidos, deve-se tomar 1 comprimido durante o café da manhã e 1 comprimido durante o jantar. 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 exceda a dose máxima recomendada que é de 2550mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000mg.

Aspecto físico: Comprimido de 500mg: Circular de cor branca.

Comprimido de 850mg: Oblongo de cor branca.

Características Organolépticas: Os comprimidos de Teutoformin® apresentam odor característico.

Posologia: Comprimidos de 500mg: A dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar). Se necessário a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalentes a 2500mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose

máxima diária de metformina não deve exceder 2000mg.

Comprimidos de 850mg: 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 2550mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000mg.

Posologia em indicações específicas:

Pacientes diabéticos do tipo 2 (não-dependentes de insulina): A metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. Se a metformina for usada em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Não há necessidade de redução prévia das doses do hipoglicemiante oral, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo.

Pacientes diabéticos do tipo 1 (dependentes de insulina): A metformina nunca substitui a insulina em casos de diabetes dependentes de insulina. A associação de metformina pode, no entanto, permitir redução nas doses de insulina e obtenção de melhor estabilização da glicemia. Os resultados obtidos a partir da mensuração dos níveis de glicose no sangue capilar permitirão estabelecer a dose adequada de insulina. Se a dose de insulina for menor que 40 unidades ao dia, a metformina é administrada 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. A metformina é administrada 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 da glicemia orientarão a diminuição progressiva ulterior das doses de insulina.

Síndrome dos ovários policísticos: A posologia é de, usualmente, 1000 a 1500mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500mg/dia) e aumentar gradualmente a dose baixa (1 comprimido de 500mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850mg 2 a 3 vezes ao dia (1700 a 2250mg/dia).

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração: Caso você tenha esquecido da administração de uma dose, não dobre a dosagem para atingir a dose diária indicada. Tome este medicamento diariamente, sem interrupção, exceto quando orientado pelo médico.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação (VIDE CARTUCHO).

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

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: >1/1000 E <1/100; RARAS: >1/10.000 E <1/1000; MUITO RARAS: <1/10.000; CASOS ISOLADOS).

METABOLISMO E NUTRIÇÃO

MUITO RARAS: ACIDOSE LÁCTICA. **RARAS:** HIPOGLICEMIA. 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.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

COMUNS: DISTÚRBIOS DO PALADAR, DOR DE CABEÇA.

DISTÚRBIOS GASTRINTESTINAIS



MUITO COMUNS: NÁUSEA, VÔMITO, DIARRÉIA, INDISPOSIÇÃO ESTOMACAL, GASES, PERDA DE PESO E PERDA DO APETITE. ESTAS REAÇÕES OCORREM MAIS FREQUENTEMENTE DURANTE O INÍCIO DO TRATAMENTO E REGREDIM 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 GASTRINTESTINAL.

DISTÚRBIOS HEPATOBILIARES

MUITO RARAS: ANORMALIDADES EM TESTES DA FUNÇÃO HEPÁTICA OU HEPATITE QUE SE RESOLVE COM DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO.

PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO

MUITO RARAS: REAÇÕES NA PELE TIPO ERITEMA, PRURIDO E URTICÁRIA.

Conduta em caso de superdose: A segurança da metformina é amplamente assegurada, uma vez que hipoglicemias não têm sido relatadas com o uso de metformina em doses de até 85g (máximo preconizado de 2,55g). Entretanto nestas doses extremamente elevadas, chegando a 40 vezes à dose terapêutica, pode ocorrer acidose láctica, a qual deve ser tratada em ambiente hospitalar, através de hemodálise.

Cuidados de conservação e uso: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Características farmacológicas:

Grupo farmacoterapêutico: Antidiabético.

Propriedades Farmacodinâmicas:

Mecanismo de ação: A metformina (dimetilbiguanida) é um agente antidiabético de uso oral, derivado da guanidina. Ao contrário das sulfamidas, 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 acidentes hipoglicêmicos, exceto em caso de jejum ou de associação com insulina ou sulfonilureias.

A metformina reduz a hiperglicemia através do aumento da sensibilidade periférica à insulina e da utilização celular da glicose; da inibição da gliconeogênese hepática; do retardo na absorção intestinal da glicose.

A ação periférica da 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, a metformina tem, no homem, efeito protetor sobre os fatores de risco de angiopatia, diretamente ou através de sua ação sobre a resistência à insulina. Isso foi evidenciado em estudos controlados de média ou longa duração, com doses terapêuticas:

-Sobre o metabolismo lipoproteico: a metformina reduz o colesterol e os triglicérides, assim como as frações de lipoproteínas VLDL e LDL e a 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.

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 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

Propriedades Farmacocinéticas: A absorção da metformina, administrada por via oral, é governada, provavelmente, por um mecanismo saturável. A biodisponibilidade dos comprimidos é da ordem de 50-60%. A metformina não é metabolizada, circulando em forma livre. A fração ligada a proteínas plasmáticas pode ser considerada como insignificante. A meia-vida plasmática da 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 metformina pela manhã, em jejum, é de cerca de 1µg/mL (± 0,5). A metformina é excretada por via urinária inalterada e de forma muito rápida. Seu *clearance*, em uma pessoa sadia, é, em média, de 400mL/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 da metformina é aumentada, expondo a risco de acumulação.

Resultados de eficácia: O estudo intitulado *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo de um controle intensivo da glicose sanguínea no diabetes do tipo 2. A análise dos resultados para pacientes obesos tratados com metformina após fracasso de dieta mostrou:

-uma redução significativa de um risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo tratado com metformina (29.8 eventos/1000 pacientes-anos) em comparação a dieta isolada (43.3 eventos/1000 pacientes-ano), p=0.0023, e em comparação aos grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia com insulina (40,1 eventos/1000 pacientes-anos), p=0.0034.

-uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao diabetes: metformina 7.5 eventos/1000 pacientes-anos, dieta isolada 12.7 eventos-pacientes-anos, p=0.017;

-uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade em geral: metformina 13.5 eventos/1000 pacientes-anos em comparação com dieta isolada 20.6 eventos/1000 pacientes-anos (p=0.011), e em comparação com grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia de insulina 18.9 eventos/1000 pacientes-anos (p=0.021);

-uma redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/1000 pacientes-anos, dieta isolada 18 eventos/1000 pacientes-anos (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.

Referências: UK Prospective diabetes study (ukpds) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.

Indicações: Como agente antidiabético, associado ao regime alimentar, para o tratamento de: diabetes do tipo 2, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos (como as sulfonilureias); diabetes do tipo 1, dependente de insulina: como complemento da insulino-terapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente; Também indicado na síndrome dos ovários policísticos (*Síndrome de Stein-Leventhal*).

CONTRAINDICAÇÕES: A METFORMINA ESTÁ CONTRAINDICADA EM CASO DE: GRAVIDEZ; INSUFICIÊNCIA RENAL ORGÂNICA OU FUNCIONAL, INCLUSIVE CASOS LEVES (CLEARANCE DE CREATININA MENOR QUE 60ML/MIN); INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA NECESSITANDO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO, INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO; PATOLOGIAS AGUDAS COMPORTANDO RISCO DE ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL: DESIDRATAÇÃO (DIARREIAS, VÔMITOS), FEBRE, ESTADOS INFECCIOSOS E/OU HIPOCÍOS GRAVES (CHOQUE, SEPTICEMIA, INFEÇÃO URINÁRIA, PNEUMOPATIA); INSUFICIÊNCIA HEPATOCELULAR, INTOXICAÇÃO ALCOÓLICA AGUDA, ALCOOLISMO CRÔNICO; DESCOMPENSAÇÃO CETO-ACIDÓTICA, PRÉ-COMA DIABÉTICO E RECONHECIDA HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER UM DOS COMPONENTES DOS PRODUTOS.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto: 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 2550mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000mg.

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 deve-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.

DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15A 30°C), PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Posologia: Comprimidos de 500mg: A dose inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar). Se necessário a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalentes a 2500mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2000mg.

Comprimido de 850mg: 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 2550mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar).

Pacientes diabéticos do tipo 2 (não-dependentes de insulina): A metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. Se a metformina for usada em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Não há necessidade de redução prévia das doses do hipoglicemiante oral, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo.

Pacientes diabéticos do tipo 1 (dependentes de insulina): A metformina nunca substitui a insulina em casos de diabetes dependentes de insulina. A associação de metformina pode, no entanto, permitir redução nas doses de insulina e obtenção de melhor estabilização da glicemia. Os resultados obtidos a partir da mensuração dos níveis de glicose no sangue capilar, permitirão estabelecer a dose adequada de insulina. Se a dose de insulina for menor que 40 unidades ao dia, a metformina é administrada 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. A metformina é administrada 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 da glicemia orientarão a diminuição progressiva ulterior das doses de insulina.

Síndrome dos ovários policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal): A posologia é de, usualmente, 1000 a 1500mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500mg/dia) e aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850mg 2 a 3 vezes ao dia (1700 a 2250mg/dia).

ADVERTÊNCIAS: O USO DA METFORMINA NÃO ELIMINA A NECESSIDADE DE REGIME HIPOGLICIDICO EM TODOS OS CASOS DE DIABETES, ASSIM COMO DE REGIME HIPOGLICIDICO E HIPOCALÓRICO QUANDO HOUVER, ASSOCIADAMENTE, EXCESSO DE PESO. DEVEM SER REGULARMENTE REALIZADOS OS CONTROLES BIOLÓGICOS HABITUAIS DO DIABETES. ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO COM A METFORMINA, DEVE SER MEDIDA A CREATININA SÉRICA (NÍVEL SÉRICO DE CREATININA < 1,5MG/DL EM HOMENS ADULTOS E < 1,4MG/DL EM MULHERES ADULTAS) E, A SEGUIR, MONITORADA 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 NECESSÁRIA 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 METFORMINA 48 HORAS ANTES DOS EXAMES, SÓ O REINICIANDO DECORRIDAS 48 HORAS APÓS A REALIZAÇÃO DOS EXAMES, DE MANEIRA EVITAR OCORRÊNCIA DE ACIDOSE LÁTICA.

A METFORMINA PODE DESENCADear OU CONTRIBUIR PARA O APARECIMENTO DE ACIDOSE LÁTICA, 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: CONDIÇÕES: A INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA, ORGÂNICA OU FUNCIONAL, DESEMPENHA PAPEL PREDOMINANTE, UMA VEZ QUE A FALTA DE EXCREÇÃO URINÁRIA LEVA A ACÚMULO DE METFORMINA. SÃO FATORES PREDISPOANTES O DIABETES MAL CONTROLADO, A CETOSE, O JEJUM PROLONGADO, O ALCOOLISMO, A INSUFICIÊNCIA HEPATOCELULAR, ASSIM COMO QUALQUER ESTADO DE HIPOXEMIA (INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA NECESSITANDO MEDICAÇÃO, INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO, INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA, ETC).

SINAIS PREMONITÓRIOS: O APARECIMENTO DE CÁBRAS MUSCULARES ACOMPANHADAS POR ALTERAÇÕES DIGESTIVAS, DORES ABDOMINAIS E ASTENIA INTENSA, EM UM PACIENTE TRATADO COM METFORMINA, DEVE DESPERTAR A ATENÇÃO DO MÉDICO. O TRATAMENTO DEVE SER INTERROMPIDO SE HOUVER ELEVAÇÃO DOS NÍVEIS SANGÜÍNEOS DE LACTATO, ACOMPANHADA DE AUMENTO DA CREATININA SÉRICA. (NOTA: AS AMOSTRAS DE SANGUE PARA DETERMINAÇÃO DO LACTATO DEVEM SER TIRADAS COM O PACIENTE EM REPOUSO, SEM UTILIZAR GARROTE, ANÁLISE-LAS IMEDIATAMENTE OU, CASO NECESSÁRIO, TRANSPORTAR-LAS SOBRE GELO). DIAGNÓSTICO: A ACIDOSE LÁTICA CARACTERIZA-SE POR DISPNEIA ACIDÓTICA, DORES ABDOMINAIS, HIPOTERMIA E, A SEGUIR, COMA. OS EXAMES LABORATORIAIS INDICAM REDUÇÃO NO PH DO SANGUE, NÍVEL SANGÜÍNEO DE LACTATO SUPERIOR A 5MMOL/L E ELEVAÇÃO NA RELAÇÃO LACTATO-PIRUVATO.

INCIDÊNCIA: NA FRANÇA, A INCIDÊNCIA DE ACIDOSE LÁTICA EM PACIENTES TRATADOS COM METFORMINA É DE 1 CASO PARA 40.000 PACIENTES/ANO. 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.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco: **Idosos:** Uma vez que o envelhecimento está associado com redução da função renal e a metformina é eliminada, fundamentalmente pelos rins, o produto deve ser usado com cautela em pacientes idosos. 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 produto.

Crianças: Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 10 anos. **Interações medicamentosas:** Certos agentes hiperglicemiantes (corticosteroides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais, fenotiazinas, agentes simpaticomiméticos do tipo B2, tetracosactíde, danazol, estrógenos, hormônios tireoideanos, fenitoína, ácido nicotínico, bloqueadores de canal de cálcio e isoniazida) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário aumento da dose de metformina ou sua combinação com sulfonilureias hipoglicemiantes ou terapia com insulina.

Os inibidores da ECA podem reduzir a glicemia, tornando necessários reajustes posológicos.

Os diuréticos, especialmente os de alça, podem ocasionar falência renal, levando a acúmulo de metformina e risco de acidose lática.

Igualmente pode ocorrer falência renal, com acúmulo de metformina e risco de acidose lática em decorrência da utilização intravascular de contrastes iodados.

A metformina, usada isoladamente, nunca ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização de ação, quando é administrada em associação com insulina ou sulfonilureias.

Alterações nos exames laboratoriais: Pode haver um resultado falso-positivo de cetonas na urina. Concentrações de colesterol total, LDL e triglicérides podem estar reduzidas em usuários de metformina. Já a concentração de HDL pode estar ligeiramente aumentada, assim como a concentração de lactato no jejum pode estar aumentada.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS: PODEM OCORRER REAÇÕES INDESEJÁVEIS A SEGUIR (AS FREQUÊNCIAS SÃO DEFINIDAS EM: MUITO COMUM: >1/10; COMUNS: >1/100 E 1/10; INCOMUNS: >1/1000 E <1/100; RARAS: >1/10.000 E <1/1000; MUITO RARAS: <1/10.000; CASOS ISOLADOS).

METABOLISMO E NUTRIÇÃO: MUITO RARAS: ACIDOSE LÁTICA; RARAS: HIPOCLICEMIA. 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.

SISTEMA NERVOSO CENTRAL: COMUNS: DISTÚRBIOS DO PALADAR, CEFALEIA. **DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS:**

MUITO COMUNS: NAUSEA, VÔMITO, DIARREIA, DISPEPSIA, FLATULÊNCIA, INAPETÊNCIA E PERDA DE PESO. ESTAS REAÇÕES OCORREM MAIS FREQUENTEMENTE DURANTE O INÍCIO DO TRATAMENTO E REGREDIM 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 QUE SE RESOLVE COM DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO.

PELE E TECIDO SUBCUTÂNEO: MUITO RARAS: REAÇÕES NA PELE TIPO ERITEMA, PRURIDO E URTICÁRIA. EM DADOS EM LITERATURA, DADOS DA FARMACOVIGILÂNCIA E DADOS DE UM ESTUDO CLÍNICO CONTROLADO COM UMA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA COM IDADE ENTRE 10 E 16 ANOS TRATADA DURANTE 1 ANO, RELATADA EVENTOS ADVERSOS FORAM SIMILARES EM NATUREZA E SEVERIDADE AOS DOS ADULTOS.

Superdose: A segurança da metformina é amplamente assegurada, uma vez que hipoglicemias não têm sido relatadas com o uso de metformina em doses de até 85g (máximo preconizado de 2,55g). Entretanto nestas doses extremamente elevadas, chegando a 40 vezes à dose terapêutica, pode ocorrer acidose lática, a qual deve ser tratada em ambiente hospitalar, através de hemodálise.

Armazenagem: DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15A 30°C), PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Nº do lote e data de fabricação: VIDE CARTUCHO VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva CRF-GO nº 2.659

M.S. nº 1.0370.0218

LABORATÓRIO TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ - 17.159.229/0001-76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA CEP 75132-140 - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

