

achē

MERITOR

glimepirida

cloridrato de metformina

comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

Embalagem contendo blisters com 10 e 30 comprimidos revestidos.

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido de **MERITOR 2/1000 mg** contém:

glimepirida 2 mg
cloridrato de metformina (equivalente a 779,8 mg de metformina base)1000 mg
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, opadry claro YS-1-7006 e água purificada.

Cada comprimido revestido de **MERITOR 4/1000 mg** contém:

glimepirida 4 mg
cloridrato de metformina (equivalente a 779,8 mg de metformina base)1000 mg
Excipientes: celulose microcristalina, povidona, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, opadry claro YS-1-7006 e água purificada.

QUANTIDADE DE UNIDADES

Contém 10 e 30 comprimidos revestidos.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Como este medicamento funciona?**

MERITOR é um medicamento que combina a ação de dois medicamentos destinados ao controle do diabetes melito: a glimepirida e o cloridrato de metformina. A glimepirida pertence a um grupo de medicamentos denominados de sulfonilureias e age reduzindo a glicemia (nível de açúcar no sangue) através da estimulação da liberação de insulina pelas células do órgão responsável pela sua produção, o pâncreas.

O cloridrato de metformina (dimetilbiguanida) é um agente antidiabético de uso oral, pertencente à classe das biguanidas. Sua ação se dá através de várias maneiras como pelo aumento da sensibilidade das células à ação da insulina, aumento da utilização da glicose no organismo, inibição da produção de glicose pelo fígado e diminuição da absorção de glicose pelo intestino, resultando na melhor metabolização do açúcar e redução do nível de glicose no sangue (glicemia).

O uso conjunto dos dois medicamentos proporciona um efeito amplo sobre as diversas etapas envolvidas na manutenção dos níveis de glicose no sangue, contribuindo para um melhor controle nos portadores de diabetes.

- **Por que este medicamento foi indicado?**

MERITOR é indicado para o controle dos casos de diabetes melito nos quais não foi obtido controle satisfatório com o uso de dieta, controle do peso corporal e exercícios físicos, devendo então seu uso ser feito em conjunto com tais medidas, a fim de proporcionar um maior controle sobre os níveis de glicemia.

MERITOR pode, a critério médico, ser usado em associação com a insulina, porém seu uso combinado à insulina exige cuidadosa monitorização, pois o potencial para a ocorrência de hipoglicemia (diminuição intensa dos níveis de glicose no sangue) pode aumentar.

- **Quando não devo usar este medicamento?**

CONTRAINDICAÇÕES

MERITOR destina-se à utilização em adultos, não devendo ser utilizado em crianças e por pacientes com história conhecida de alergia aos seus componentes.

A utilização desse medicamento deve ser sempre rigorosamente acompanhada pelo médico, obedecendo-se às dosagens e horários prescritos, não se devendo fazer qualquer tipo de adaptação, alteração de dose ou substituição de medicamentos sem o conhecimento do médico.

MERITOR deve ser utilizado exclusivamente por via oral, obedecendo-se a dosagem e os horários estabelecidos pelo médico.

A ingestão de bebidas alcoólicas não é recomendada durante o uso desse medicamento.

MERITOR é contraindicado em pacientes com história de:

- insuficiência cardíaca (coração) congestiva que requer tratamento farmacológico;
- infarto agudo do miocárdio (infarto do coração);
- gravidez;
- insuficiência renal (mal funcionamento dos rins);
- insuficiência hepática grave (mal funcionamento do fígado);
- acidose metabólica, que se caracteriza por sintomas como alteração respiratória, náusea, vômitos e alteração do nível de consciência.

MERITOR não deve ser utilizado para tratamento de pacientes portadores de Diabetes Melito do tipo I (insulino dependente) e em casos de Diabetes descompensada associada a complicações que requeriram controle hospitalar (cetoaci-dose diabética, hiperosmolaridade, pré-coma e coma diabético).

ADVERTÊNCIAS

MERITOR pode ser usado durante a gravidez e a amamentação?

O uso de **MERITOR** está contraindicado durante a gravidez.

Não há dados de segurança disponíveis para avaliar os efeitos da medicação em grávidas e lactantes, devendo-se, portanto evitar o uso dessa medicação nesse período.

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

As pacientes gestantes ou em lactação que apresentem diabetes melito, ou que desenvolvam diabetes durante a gestação, devem seguir estritamente a decisão terapêutica do médico e informar imediatamente ao mesmo.

Caso a paciente esteja em uso de medicamentos antidiabéticos orais e engravide, deve comunicar tal situação imediatamente ao médico.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM CRIANÇAS.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO DURANTE A GESTAÇÃO OU AMAMENTAÇÃO.

- **Quando a administração de MERITOR requer cuidados especiais?**

MERITOR é um medicamento seguro e bem tolerado, normalmente não causando efeitos colaterais significativos.

Contudo, devido ao mecanismo de ação da glimepirida e de outros medicamentos hipoglicemiantes, pode-se produzir situações de hipoglicemia (redução do nível de glicose no sangue).

A ocorrência de hipoglicemia é mais frequente quando a ingestão calórica (alimentação) é deficiente, após exercícios físicos, quando há ingestão de álcool, em situações de exposição a estresses tais como febre, trauma, infecção ou cirurgia, ou ainda, quando mais de um agente hipoglicemiante é usado.

Quando utilizadas de forma associada, o uso de glimepirida com insulina ou metformina pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

Durante as primeiras semanas do tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa.

Deste modo, respeitar rigorosamente a dosagem, os horários de administração e as recomendações de dieta são fatores de extrema importância para evitar a ocorrência de episódios de hipoglicemia.

Pacientes com função renal alterada podem ser mais sensíveis ao efeito hipoglicemiante da glimepirida.

Em pacientes idosos e naqueles que fazem uso de betabloqueadores, pode ser mais difícil reconhecer o início dos sintomas de hipoglicemia, devendo sempre manter atenção à essas situações.

Os casos leves de hipoglicemia podem ser, quase sempre, controlados pela administração de carboidratos (glicose ou açúcar). Entretanto, apesar de se obter um aumento da glicemia com medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Casos graves de hipoglicemia requerem tratamento imediato, e em algumas circunstâncias o paciente deve ser hospitalizado.

Mesmo após a melhora do quadro de hipoglicemia com o uso de solução contendo glicose ou açúcar, recomenda-se procurar o atendimento médico em virtude do risco de novas crises de hipoglicemia a fim de receber-se a adequada orientação.

Nos pacientes diabéticos, pode ocorrer diminuição do estado de alerta devido a hipoglicemia ou hiperglicemia, principalmente no início ou após alterações no tratamento ou quando o medicamento não é tomado regularmente, afetando, entre outras implicações, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

Não exceda as doses recomendadas. Se os sintomas não apresentarem melhora, consulte o médico para adequada orientação.

- **MERITOR pode ser utilizado por períodos prolongados?**

MERITOR pode ser utilizado por períodos prolongados, sendo que as doses podem ser ajustadas gradativamente em função das respostas individuais e do controle. Como em qualquer situação que exija tratamento de longa duração, recomenda-se o acompanhamento médico adequado.

- **O que pode ocorrer se utilizar o medicamento por uma via de administração não-recomendada?**

Não há estudos que demonstrem as consequências da utilização de **MERITOR** por outra via que não através da administração oral.

Esse medicamento não deve, em nenhuma hipótese, ser utilizado por outra via que não seja através da administração oral.

Os riscos de uso por via de uso não recomendada são a não obtenção do efeito desejado e a ocorrência de reações desagradáveis e perigosas.

- **MERITOR pode ser utilizado com outros medicamentos?**

Caso seja necessário utilizar **MERITOR** em associação com outros medicamentos deve-se seguir as orientações quanto aos horários e dosagens prescritas. Certos medicamentos como:

Corticosteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais (anticoncepcionais), beta-bloqueadores, barbitúricos, diazóxido, epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos, glucaçom, laxantes (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), fenotiazínicos, fenitoína, rifampicina e hormônios da tireóide podem alterar o curso do diabetes, favorecendo a elevação da glicemia e tornar necessário o aumento da dose da medicação. Medicamentos como: cimetidina, ranitidina, clonidina, reserpina, digoxina e inibidores da monoaminoxidase (IMAO) podem alterar a concentração da glimepirida e metformina e alterar seus níveis sanguíneos, exigindo-se cautela durante o uso concomitante.

Tanto a ingestão crônica como a aguda de álcool podem potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante da glimepirida de maneira imprevisível.

Em pacientes fazendo uso de medicamentos anticoagulantes orais como cumarínicos, o uso da glimepirida pode potencializar ou diminuir seus efeitos.

INFORME AO SEU MÉDICO SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

- **Durante o tratamento com MERITOR pode-se tomar bebidas alcoólicas?**

A utilização concomitante de **MERITOR** com bebidas alcoólicas não é recomendada e os efeitos da associação entre os mesmos podem ser perigosos, devendo-se evitar o uso de bebidas alcoólicas na vigência da medicação.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

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

- **Qual é o aspecto deste medicamento?**

MERITOR é apresentado com as seguintes características: comprimido revestido de coloração branca, formato oblongo (oval) com vinco em uma das faces.

- **Como devo usar este medicamento?**

MERITOR deve ser ingerido por via oral nos horários recomendados pelo médico, junto com um pouco de água.

A dose inicial recomendada é a menor dose, ou seja, 1 comprimido por dia da combinação de 2 mg de glimepirida com 1000 mg de metformina junto com o café da manhã ou com a primeira refeição principal do dia, devendo ser sempre prescrita pelo médico. Os aumentos de dose devem ser feitos baseados no controle dos níveis glicêmicos e determinados 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.

Somente ele poderá avaliar a evolução do tratamento e decidir quando e como este poderá ser interrompido.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

- **Quais os males que este medicamento pode causar?**

A utilização de **MERITOR** mostra ser bem tolerada pela grande maioria dos pacientes, não provocando efeitos prejudiciais sobre as atividades psíquicas e motoras.

Um dos principais riscos de qualquer terapia hipoglicemiante é a ocorrência de hipoglicemia (glicemia menor do que 60 mg).

Os principais sintomas de hipoglicemia são: dor de cabeça, náuseas, vômitos, excesso de apetite, cansaço, alteração de sono, inquietação, agressividade, depressão, confusão, alterações na fala, alterações visuais, tremores, fongimento de extremidades, tontura, perda do auto-controle, convulsões, sonolência, podendo em casos graves haver evolução para coma, dificuldade respiratória e bradicardia.

Sinais como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, dor no peito e arritmias cardíacas podem surgir e alertar para ocorrência de hipoglicemia. Os sintomas podem variar de paciente para paciente, e melhoram ou desaparecem com a correção da glicemia. Raramente podem ocorrer reações adversas como náuseas, vômitos, dor de cabeça e taquicardia e em função da metformina, as alterações gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia, podem ocorrer principalmente no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

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.

- **O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

A superdosagem de glimepirida pode produzir hipoglicemia grave com risco de vida.

Todo caso suspeito de superdose envolvendo o uso de glimepirida e metformina deve ser encaminhado para avaliação médica urgente ainda que medidas em casos leves possam ser tomadas em domicílio.

Leve hipoglicemia sem perda da consciência ou sintomas neurológicos pode ser tratada com glicose oral e uso de alimentos, porém o médico deve monitorar o paciente por no mínimo 12 horas. Hipoglicemia grave, com coma, convulsões ou outras manifestações neurológicas são infrequentes, mas constituem emergência médica com necessidade de internação.

Não é recomendado induzir vômito.

A ingestão de doses elevadas de metformina pode causar um quadro chamado de acidose láctica que se caracteriza por alteração da respiração, náuseas, vômitos, câibras, podendo evoluir até para estado de coma se não houver tratamento adequado.

A suspeita de ingestão excessiva de metformina exige a imediata avaliação médica e em caso de confirmação de ácidos e láctica, a internação para o tratamento adequado. Nestes casos pode ocorrer um distúrbio denominado acidose láctica, que exige internação do paciente para tratamento adequado.

No caso de suspeita de ingestão excessiva deste medicamento, procure imediatamente seu médico ou dirija-se a um pronto-socorro, informando a quantidade ingerida, o horário de ingestão e os sintomas.

- **Onde e como devo guardar este medicamento?**

MERITOR deve ser armazenado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz e umidade.

- **Qual o prazo de validade de MERITOR?**

O prazo de validade é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MERITOR é um medicamento composto pela combinação de glimepirida e metformina.

A glimepirida é uma sulfonilureia de terceira geração, apresentando ação mais potente, melhor tolerabilidade e menor risco de ocorrência de efeitos adversos em comparação às drogas de primeira geração, além de atuar também sobre a hiperglicemia pós-prandial.

Sua ação se dá tanto por mecanismos pancreáticos como extrapancreáticos e diferentemente de outras sulfonilureias, a glimepirida preserva a resposta cardio-protetora à isquemia em função de apresentar diferenças na sua afinidade por sítios de ligação dos receptores pancreáticos.

Os estudos clínicos têm demonstrado que o uso da glimepirida nas dosagens de 1 a 8 mg/dia mostra-se seguro e efetivo na redução dos níveis glicêmicos tanto em jejum como pós-prandiais, bem como na redução da concentração da hemoglobina glicosilada.

Os efeitos de redução glicêmica com a glimepirida ocorrem principalmente nas primeiras 4 horas após sua administração.

A metformina é um agente antidiabético que atua através do aumento da sensibilidade tecidual à insulina, principalmente no fígado (ação hepatosseletiva). Os efeitos benéficos da metformina incluem a redução de peso, efeitos favoráveis sobre o perfil lipídico e sobre a via fibrinolítica, modulação endotelial e efeito aterostático, além de melhorar a função ovariana em mulheres com resistência à insulina.

A metformina não se associa com hiperinsulinemia nem com hipoglicemia, podendo ser utilizada de forma isolada ou em combinação com outras drogas antidiabéticas secretagogas de insulina desempenhando papel extremamente importante no controle do paciente diabético obeso.

Farmacocinética

glimepirida: Os dados sobre a farmacocinética da glimepirida indicam que a mesma apresenta um comportamento farmacocinético linear, sendo completamente absorvida no trato gastrointestinal, obtendo-se uma biodisponibilidade de 100%, sendo esta significativa desde a primeira hora.

A coadministração do fármaco com alimentos não produz efeitos importantes em seu comprometimento farmacocinético, observando-se somente que a T_{max} aumentou levemente (12%) havendo também uma ligeira diminuição de 8 e 9% nos parâmetros C_{max} e na AUC, respectivamente.

Após uma dose única de 4 a 8 mg de glimepirida, obtiveram-se concentrações máximas (Cmax) médias de 352 ± 222 ng/ml e 591 ± 232 ng/ml respectivamente em T_{max} de 2,5 horas.

Para doses múltiplas, repetindo as concentrações de 4 e 8 mg de glimepirida, administradas durante 10 dias, foram reportados valores de C_{max} (determinados no décimo dia) de 309 ± 134 ng/ml (com 4 mg) e 578 ± 265 ng/ml (com 8 mg) com T_{max} de 2,8 horas.

A glimepirida liga-se amplamente às proteínas (99,5%) e é extensamente metabolizada no fígado pela via de oxidação, dando lugar a dois metabólitos, um hidroxid derivado (ativo) que é um derivado ciclohexil hidroximetil, chamado também M1 e um carboxidderivado (inativo) conhecido também como M2. Estudos pré-clínicos indicaram que o metabólito M1 apresentou aproximadamente 30% da atividade farmacológica da glimepirida e, posteriormente este metabólito é inativado ao ser convertido ao derivado carboxila (M2). A principal via de excreção é a renal, eliminando-se através da urina, como metabólitos em quantidade próxima a 63% de uma dose administrada. Aproximadamente 40% de uma dose de glimepirida é eliminada através das fezes e a grande maioria desta é excretada como metabólitos, principalmente M2 (até 70% nesta forma), sendo quase nada ou nada excretada na forma inalterada.

A depuração corporal total é de 48 a 53 ml/min. No caso de insuficiência renal, tem sido observado que a depuração dos dois metabólitos de glimepirida diminui, sendo tal fator também provavelmente relacionado com a hipoalbuminemia.

A meia-vida de glimepirida como fármaco intacto encontra-se no patamar de 5 a 9 horas.

metformina: A metformina é absorvida no intestino e é provavelmente controlada por um mecanismo de saturação, fazendo com que se perca a proporcionalidade da absorção em função da dose. A metformina tem uma biodisponibilidade relativa (pós-administração oral) de 50 a 60%.

Os máximos níveis plasmáticos pós-administração oral são alcançados entre 1 a 3 horas. A área sob a curva concentração versus tempo (AUC) alcançada foi de 10,83 mcg por hr/ml.

Após uma dose oral de 500 mg a cada 12 horas durante 1 dia, em pacientes diabéticos do tipo 2, a máxima concentração plasmática média foi de 3,25 mcg/ml, alcançada em 2,1 horas.

As concentrações plasmáticas máximas obtidas após administração em indivíduos saudáveis mostraram-se similares. Em diabéticos do tipo 2, após a administração oral única de 1 g de metformina, os níveis plasmáticos máximos foram 3,25 mcg/ml e baixaram para menos de 0,1 mcg/ml nas 24 horas pós-administração. Em doses terapêuticas não se observam significativos aumentos nas concentrações plasmáticas, em pacientes com função renal normal.

A metformina não é metabolizada no organismo, sendo descrito em alguns estudos um possível e muito escasso metabolismo hepático (pré-sistêmico), não confirmado unanimemente.

A maior parte da dose (90%) absorvida após administração oral de metformina é eliminada na forma ativa por via renal, sendo a secreção tubular seu principal mecanismo de remoção. Com uma menor parte da dose administrada sendo eliminada de forma inalterada com as fezes.

A meia-vida de eliminação após uma dose oral é de 90 minutos a 6,2 horas. Após a administração de dose única de metformina de 850 a 2250 mg obteve-se uma meia-vida no patamar de 7,1 a 9,5 horas e após a administração do fármaco (850 mg) durante 6 dias, a meia-vida foi aumentada para 19,8 horas.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo multicêntrico, duplo-cego visando avaliar a eficácia e a segurança da terapia oral combinada de glimepirida mais metformina em uma única fórmula farmacêutica em pacientes com diabetes melito do tipo 2 (DM2) e falha secundária na monoterapia com glibenclâmida, foram incluídos 104 pacientes obesos, com DM2, os quais tinham recebido monoterapia com glibenclâmida em doses máximas e terapia médica de nutrição durante pelo menos três meses e que apresentavam glicose de jejum > 140 mg/dL e hemoglobina glicosilada A1c (A1C) > 8%. Os pacientes receberam durante três meses de forma titulada até 4 mg de glimepirida, 2 mg de metformina ou 4 mg de glimepirida mais 2 mg de metformina em uma única apresentação. Foram considerados como critérios de eficácia a diminuição de 1% ou mais de A1C ou sua redução a 7% ou menos. Os resultados (média + desvio padrão) após 90 dias de seguimento mostraram uma tendência à diminuição nos pacientes que receberam a combinação de glimepirida mais metformina. A diminuição da glicose no grupo de glimepirida depois dos três meses de tratamento foi de -16,7 ± 57,5 mg/dL (IC 95%: 6,3 a -39,7), no grupo que recebeu metformina de 8 ± 48,6 mg/dL (IC 95%: 29,8 a -13,8) e no da combinação de -16,8 ± 58,8 mg/dL (IC 95%: 5,3 a -38,9).

Ao longo do estudo houve uma diminuição significativa na A1C no grupo que recebeu a combinação de glimepirida mais metformina e uma tendência em sua redução no grupo de glimepirida. A diminuição da A1C no grupo de glimepirida depois dos três meses de tratamento foi de -0,9 ± 1,6% (IC 95%: -2,0 a -1,5), no grupo que recebeu metformina de -0,7 ± 2,1% (IC 95%: 0,2 a -1,6) e no da combinação de -1,3 ± 1,8 mg/ dL (IC 95%: -0,6 a -1,9).

A porcentagem de pacientes que conseguiram diminuir a A1C em 1% ou mais depois de três meses de tratamento foi de 35,1 (n = 13), 21,2 (n = 7) e 47% (n = 16) para os grupos de glimepirida, metformina e combinação, respectivamente, com uma diferença estatisticamente significativa (p < 0,001) entre os grupos; que persistiu entre glimepirida e metformina (p = 0,02) e entre a combinação de metformina (p = 0,001), mas não entre glimepirida e a combinação (p = 0,08).

A porcentagem de pacientes que conseguiu diminuir a A1C a 7% ou menos depois de três meses de tratamento foi de 18,9 (n = 7), 9,0 (n = 3) e 23,5% (n = 8) para os grupos de glimepirida, metformina e combinação, respectivamente, com uma diferença estatisticamente significativa (p = 0,01) entre os grupos; que persistiu entre glimepirida e metformina (p = 0,04) e entre a combinação e metformina (p = 0,004), mas não entre glimepirida e a combinação (p = 0,38). Os efeitos indesejáveis consistiram principalmente em moléstias gastrintestinais e foram similares (p = 0,50) nos três grupos [24,3% (n = 9) para glimepirida, 36,3% (n = 12) para metformina e 26,4% (n = 9) para a combinação]. A hipoglicemia apresentou-se somente em 2,7% (n = 1) no grupo de glimepirida, no 3% (n = 1) no grupo com metformina e no 2,9% (n = 1) no da combinação e foi considerada como leve em todos os casos. Em nenhum paciente foi necessária a suspensão do tratamento por efeitos indesejáveis.⁽¹⁾ Em estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, *double-dummy*, com grupos paralelos conduzido em pacientes diabéticos tipo 2 com idades de 35-70 anos inadequadamente controlados por monoterapia diária de 2550 mg de metformina, por pelo menos 4 semanas que foram randomizados para metformina, glimepirida ou metformina e glimepirida.

O estudo consistiu de uma fase de titulação de dose por 12 semanas seguido por uma fase de manutenção de 8 semanas.

Durante a fase de titulação, o tratamento com glimepirida (ativa ou placebo) foi iniciado com uma dose diária de 1 mg e aumentado de forma gradual para 2, 4 ou 6 mg uma vez ao dia, a fim de atingir uma glicemia de jejum dentro do critério alvo (3,9 mmol/l ≤ GJ ≤ 7,8 mmol/l). Seguindo-se a conclusão da fase de titulação de 12 semanas, os pacientes entraram em uma fase de manutenção de 8 semanas em que as dosagens dos tratamentos de estudo tiveram que ser mantidos constantes; entretanto, no caso de sintomas de hipoglicemia, a dosagem de glimepirida foi reduzida aos níveis anteriores.

Dos 379 pacientes randomizados para tratamento, 372 pacientes, 75 no grupo de metformina, 150 no grupo de glimepirida e 147 no grupo de glimepirida + metformina, receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo.

O tratamento combinado foi significativamente mais eficiente na redução dos níveis de HbA_{1c} do que tanto apenas a glimepirida (diferença na alteração média de 1,04%), 95% IC 0,81-1,27%; P< 0,001) ou metformina apenas (diferença na alteração média de 0,92%, 95% IC 0,63-1,21%; P< 0,001).

Variável/tempo	metformina (M)	glimepirida (G)	metformina + glimepirida (M+G)
GJ (mmol/l) basal	10,5 ± 2,4	10,6 ± 2,4	11,0 ± 2,4
20ª semana	11,6 ± 4,3	11,5 ± 3,3	8,8 ± 2,8
Mudança em relação ao basal	0,8 ± 0,4	0,7 ± 0,3	-2,4 ± 0,2*†
GPP (mmol/l) basal	15,2 ± 5,6	14,9 ± 5,2	14,8 ± 5,1
20ª semana	16,9 ± 6,0	14,7 ± 5,9	12,3 ± 3,7
Mudança em relação ao basal	1,1 ± 0,8	0,3 ± 0,5‡	-2,6 ± 0,3*†

Dados apresentados como média + desvio padrão. *P<0,001 M vs M+G; † P<0,001 G vs M+G; ‡P=0,029 M vs G

O tratamento combinado foi também significativamente mais efetivo do que qualquer monoterapia na redução de GJ (P < 0,001) e GPP (P < 0,001).

Embora não houvesse uma diferença significativa entre os dois grupos de monoterapia com respeito à alteração da glicemia de jejum, o tratamento com glimepirida foi significativamente mais eficaz do que a metformina na redução da glicemia pós-prandial (P < 0,001). Os ajustes para os efeitos do centro, IMC e sexo não influenciaram a significância dos resultados.

Ao final do estudo, cerca de duas vezes os pacientes em qualquer grupo de monoterapia do que no grupo combinado (84% no grupo de metformina e 77% no grupo de glimepirida vs 41% no grupo combinado) foram titulados em níveis de dose mais alta de glimepirida (ou placebo equiparado).

Os eventos adversos experimentados por 105 pacientes, 22 (29

controle glicêmico significativamente superior (P < 0,001) comparado tanto com a continuação de monoterapia de metformina como a substituição de glicemipirida por metformina, sugerindo que é mais adequada a estratégia de terapia combinada, idealmente com sulfonilureia e metformina, em vez de trocar somente para metformina ou sulfonilureia, em pacientes diabéticos do Tipo 2 inadequadamente controlados por qualquer terapia.

Mais pacientes experimentaram a hipoglicemia sintomática em terapia combinada do que em monoterapia 22% vs. 13% no grupo de glicemipirida e 12% no grupo de metformina. Como o controle glicêmico melhorado é, com frequência, associado com um risco aumentado de hipoglicemia, não é surpreendente que os pacientes tratados com a terapia combinada também experimentassem mais episódios.⁽²⁾

INDICAÇÕES

MERITOR está indicado para o tratamento oral de diabetes melito não insulino-dependente (tipo II), quando os níveis de glicose não podem ser adequadamente controlados apenas por meio de dieta alimentar, exercícios físicos e redução de peso, sendo que a utilização de **MERITOR** deve ser sempre feita em conjunto com tais medidas.

MERITOR pode ser utilizado em associação com a insulina, entretanto este uso combinado pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

CONTRAINDICAÇÕES:

MERITOR É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HISTÓRIA DE:

- HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER DOS COMPONENTES DA FÓRMULA;
- INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA QUE REQUER TRATAMENTO FARMACOLÓGICO;
- INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO;
- GRAVIDEZ;
- INSUFICIÊNCIA RENAL ORGÂNICA OU FUNCIONAL, INCLUSIVE CASOS LEVES (CREATININA SÉRICA ≥ 1,5 MG/DL EM HOMENS ADULTOS E ≥ 1,4 MG/DL EM MULHERES ADULTAS). ESTE VALOR LIMITE DEVE SER REDUZIDO DE ACORDO COM A IDADE FISIOLÓGICA E A MASSA MUSCULAR, OU *CLEARANCE* DE CREATININA ANORMAL;
- INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA GRAVE;
- ACIDOSE METABÓLICA.

MERITOR NÃO DEVE SER UTILIZADO PARA TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELITO INSULINO DEPENDENTE (TIPO I), E EM CASOS DE DESCOMPENSAÇÃO DIABÉTICA COM CETOACIDOSE DIABÉTICA, HIPEROSMOLARIDADE, PRÉ-COMA E COMA DIABÉTICO. ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM CRIANÇAS.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos devem ser deglutidos, com um pouco de água.

Após aberto, conservar o produto conforme descrito no item "Armazenagem". O prazo de validade está indicado na embalagem externa do produto.

POSOLOGIA

MERITOR deve ser administrado preferencialmente pela manhã juntamente com o café da manhã ou com a primeira refeição principal do dia.

Nos casos em que se tornar necessário a administração de mais de uma dose ao dia, as doses deverão ser divididas em duas tomadas diárias, sempre acompanhando a alimentação.

A dose inicial sugerida para início de terapia deverá ser a mais baixa (2 mg de glicemipirida/1000 mg de metformina) e os ajustes de dosagem devem ser feitos com aumentos graduativos a cada 2 semanas, visando determinar a dose mínima efetiva, evitar o risco de ocorrência de hipoglicemia e reduzir a ocorrência de efeitos adversos notadamente gastrointestinais secundários a metformina.

Os parâmetros de controle para fins de ajuste da dosagem devem levar em conta a glicemia plasmática de jejum, a glicemia plasmática pós-prandial e o nível de HbA1c, os quais devem ser mantidos na faixa mais próxima possível da normalidade.

A utilização de **MERITOR** deve ser sempre acompanhada do tratamento dietético, controle do peso corporal e manutenção de atividade física.

Posologia inicial recomendada em pacientes diabéticos não adequadamente controlados com a terapia não farmacológica:

1 comprimido ao dia na dose 2 mg de glicemipirida/1000 mg de metformina administrado junto com a refeição (preferencialmente após o café da manhã), recomendando-se monitorização apropriada dos níveis glicêmicos na fase inicial do tratamento.

Pacientes diabéticos previamente tratados com sulfonilureias ou metformina isoladamente:

Em pacientes previamente tratados com monoterapia utilizando glicemipirida (ou outras sulfonilureias) ou metformina isoladamente em que não se esteja obtendo o controle adequado dos níveis glicêmicos, é recomendável que a dose inicial de **MERITOR** não contenha quantidade superior de metformina ou glicemipirida (ou o equivalente de outras sulfonilureias) àquela previamente utilizada pelo paciente.

Caso o paciente esteja utilizando uma sulfonilureia que não seja a clorpropamida, a mesma deverá ser suspensa por 24 horas antes da primeira dose de **MERITOR**.

Caso o paciente esteja utilizando clorpropamida, recomenda-se suspender sua administração por 48 horas antes de iniciar o uso de **MERITOR**.

Nesses casos, o tratamento pode ser iniciado com a dose de 2 mg de glicemipirida/1000 mg de metformina administrados 1 vez ao dia junto à refeição.

Da mesma forma, em caso de controle não satisfatório, a dose pode ser aumentada a cada 2 semanas, podendo-se utilizar a combinação na dose de 4 mg de glicemipirida/1000 mg de metformina 1 vez ao dia.

Para se evitar o risco de hipoglicemia é recomendável que a dose inicial de **MERITOR** não contenha quantidade superior de metformina ou glicemipirida à qual é previamente utilizada pelo paciente.

Pacientes previamente tratados com glicemipirida (ou outras sulfonilureias) e metformina em combinação:

A dose inicial não deve exceder a dose diária de glicemipirida (o equivalente de outra sulfonilureia) e de metformina previamente em uso pelo paciente.

Após a troca por **MERITOR**, os pacientes devem ser rigorosamente monitorizados para evitar-se a ocorrência de hipoglicemia e os aumentos de dosagem devem ser feitos como descritos anteriormente.

Pacientes diabéticos tipo 2 em uso de insulina:

Nesses casos, deve-se considerar que a utilização da associação glicemipirida/metformina pode reduzir a necessidade diária de insulina, devendo-se efetuar monitorização rigorosa dos parâmetros glicêmicos.

As doses máximas diárias são:

Concentração	Dose máxima diária
2 mg de glicemipirida/1000 mg de metformina	3 comprimidos
4 mg de glicemipirida/1000 mg de metformina	1 ^{1/2} a 2 comprimidos

ADVERTÊNCIAS

O uso combinado de cloridrato de metformina e de glicemipirida não elimina a necessidade de controle dietético hipoglicidico e/ou hipocalórico em todos os casos de diabetes, assim como de controle de peso corporal e manutenção de atividade física.

Devem ser regularmente realizados os controles clínicos e bioquímicos habituais do diabetes. Antes de iniciar o tratamento com o cloridrato de metformina, a creatinina sérica deverá ser avaliada e a seguir, monitorizada regularmente:

- uma vez ao ano, em pacientes com função renal normal;
- duas a quatro vezes ao ano, quando a creatinina sérica estiver no limite máximo normal, especialmente em pessoas idosas nas quais este limite é inferior.

É necessária cautela extrema, com a redução de doses ou até mesmo a suspensão da medicação antidiabética oral se houver qualquer elevação da creatinina sérica acima dos níveis normais.

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

Em pacientes que serão submetidos a procedimentos cirúrgicos que necessitem a suspensão da ingesta alimentar ou de líquidos, deverá ser suspensa temporariamente a administração de **MERITOR** previamente à cirurgia (ao menos 24 horas antes) e não deve ser reiniciado seu uso até que a alimentação oral tenha sido restabelecida e a função renal avaliada.

O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica, complicação que, na ausência de tratamento específico, pode ser fatal. A incidência de acidose láctica pode e deve ser reduzida através da monitorização cuidadosa dos fatores de risco que são: a insuficiência renal aguda, orgânica ou funcional, que desempenha papel predominante, uma vez que a falta de excreção urinária leva ao acúmulo de cloridrato de metformina. São fatores predisponentes: o diabetes mal controlado, a cetose, o jejum prolongado, o alcoolismo, a insuficiência hepatocelular, assim como qualquer estado de hipoxemia.

São considerados sinais premonitórios o aparecimento de câibras musculares acompanhadas por alterações digestivas, dores abdominais e astenia intensa, em um paciente tratado com cloridrato de metformina. Assim, esses sintomas devem despertar a atenção do médico.

O tratamento deve ser interrompido se houver elevação dos níveis séricos de lactato, acompanhada de aumento de creatinina sérica. As amostras de sangue para determinação de lactato devem ser tiradas com o paciente em repouso, sem utilizar garrote. Analisá-las imediatamente ou, caso necessário, transportá-las sob gelo.

A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dores abdominais, hipotermia e, a seguir, coma. Os exames laboratoriais indicam redução no pH sanguíneo, nível sérico de lactato superior a 5 mmol/L e elevação na relação lactato-piruvato.

Na França, a incidência de acidose láctica em pacientes tratados com cloridrato de metformina é de 1 caso para 40.000 pacientes/ano.

Todas as sulfonilureias são capazes de produzir severa hipoglicemia. Deste modo, selecionar apropriadamente os pacientes e a dosagem são importantes para evitar episódios de hipoglicemia.

Pacientes com função renal alterada podem ser mais sensíveis ao efeito hipoglicemiante da glicemipirida.

Pode ser difícil reconhecer quadros de hipoglicemia em pacientes idosos e naqueles que fazem uso de betabloqueadores.

A ocorrência de hipoglicemia é mais frequente quando a ingestão calórica é deficiente, após exercícios físicos, quando há ingestão de álcool, ou quando mais de um agente hipoglicemiante é usado. O uso combinado de glicemipirida com insulina ou metformina pode aumentar o potencial para hipoglicemia.

Quando um paciente com glicemia controlada é exposto a estresses tais como: febre, trauma, infecção ou cirurgia, pode ocorrer alteração da glicemia. Nestes casos, pode ser necessário acrescentar insulina em combinação com glicemipirida ou mesmo o uso de monoterapia com insulina.

A falta de efetividade de qualquer droga hipoglicemiante, incluindo a glicemipirida e metformina, em diminuir a taxa de glicose sanguínea a níveis desejados em muitos pacientes por um período de tempo, pode ser associado a progressão da severidade do diabetes ou diminuição da resposta ao medicamento.

Este fenômeno é conhecido como falha secundária, e se distingui de uma falha primária, pelo fato do medicamento ser ineficaz em um paciente, quando dado pela primeira vez.

Durante as primeiras semanas do tratamento, o risco da ocorrência de hipoglicemia pode estar aumentado e necessita de monitorização cuidadosa. A hipoglicemia pode ser quase sempre, controlada pela administração de carboidratos (glicose ou açúcar). Entretanto apesar de se obter um aumento da glicemia com medidas de controle, pode ocorrer hipoglicemia novamente. Casos graves de hipoglicemia requerem tratamento imediato, e em algumas circunstâncias o paciente deve ser hospitalizado.

Pode ocorrer diminuição do estado de alerta devido à hipoglicemia ou hiperglicemia, principalmente no início ou após alterações no tratamento ou quando o medicamento não é tomado regularmente. Afetando, por exemplo, a habilidade em conduzir veículos ou operar máquinas.

Evite usar bebidas alcoólicas durante o tratamento.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

O medicamento está contraindicado durante a gravidez.

Uma vez que existe o risco potencial de hipoglicemia no lactente, deve ser tomada a decisão ou de interromper a amamentação ou de descontinuar a medicação, levando-se em conta a importância clínica para a mãe e as outras possibilidades terapêuticas para o controle do diabetes materno.

metformina: categoria B de risco na gravidez.

glicemipirida: categoria C de risco na gravidez.

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

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Os parâmetros farmacocinéticos da glicemipirida (6 mg/dia) foram similares em pacientes diabéticos tipo II com idade maior ou menor que 65 anos. Um discreto aumento no *clearance* (11%) foi evidenciado em pacientes idosos. Uma vez que a metformina é eliminada fundamentalmente pelos rins, o medicamento deve ser usado com maior cautela em pacientes idosos.

Nestes pacientes, recomenda-se iniciar o tratamento com as menores doses e os aumentos de dosagem devem ser rigorosamente monitorizados e feitos de modo gradual, em um prazo mínimo de 15 dias para cada mudança.

Quaisquer ajustes de posologia somente devem ser feitos após cuidadosa avaliação da função renal.

Em geral, os pacientes idosos não devem receber a dose máxima do medicamento. A eficácia e segurança de **MERITOR** em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas, sendo contraindicado seu uso nesses pacientes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

metformina:

Certos agentes hiperglicemiantes (corticosteróides, diuréticos tiazídicos, contraceptivos orais) podem alterar o curso do diabetes e tornar necessário o aumento da dose de cloridrato de metformina ou sua combinação com sulfonilureias hipoglicemiantes ou terapia com insulina.

O cloridrato de metformina, usado isoladamente, nunca ocasiona hipoglicemia. Entretanto, é necessário estar atento à potencialização da ação, quando administrado em associação com insulina ou sulfonilureias hipoglicemiantes.

O uso concomitante de betabloqueadores não-cardiosseletivos com cloridrato de metformina pode ocasionar hipo ou hiperglicemia ou hipertensão.

O uso associado com cimetidina aumenta a concentração de cloridrato de metformina.

É possível que o uso concomitante com digoxina resulte em aumento do pico plasmático do cloridrato de metformina.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) podem estimular a secreção de insulina em animais, havendo risco de aumento nos efeitos hipoglicêmicos de fármacos hipoglicemiantes.

glicemipirida:

A ação hipoglicemiante da glicemipirida pode ser potencializada pelo uso de certas drogas, incluindo: insulina ou outro antidiabético oral, inibidores da ECA, cloranfenicol, esteróides, anabolizantes e hormônios sexuais masculinos, ciclofosfamidas, derivados cumarínicos, fenfluramina, disopiramide, fibratos, fenilramidol, guanetidina, fluoxetina, inibidores da MAO, ifosfamida, ácido para-aminosalicílico, miconazol, fenilbutazona e oxifembutazona, pentoxifilina (uso parenteral em doses elevadas), probenecida, azapropazona, salicilatos, fluorquinolonas, antibióticos sulfonamídicos, sulfimpirazona, tritqualina, tetraciclina, sulfonamida.

Certas drogas tendem a produzir hiperglicemia e podem levar a uma perda de controle da glicemia, como: acetazolamida, barbitúricos, corticosteróides, diazóxido, diuréticos, epinefrina (adrenalina) e outros agentes simpatomiméticos, glucaçom, laxantes (após uso prolongado), ácido nicotínico (em doses elevadas), estrogênios e progestagênios, fenotiazínicos, fenitoína, rifampicina, hormônios da tireoide.

Antagonistas de receptores H2, betabloqueadores, clonidina e reserpina podem induzir tanto a potencialização quanto a diminuição do efeito hipoglicemiante da glicemipirida.

Sob influência de fármacos simpatolíticos, como betabloqueadores, clonidina, guanetidina e reserpina, os sinais da contra-regulação adrenérgica para hipoglicemia podem estar reduzidos ou ausentes.

Tanto a ingestão crônica como a aguda de álcool podem potencializar ou diminuir a ação hipoglicemiante da glicemipirida de maneira imprevisível.

O uso da glicemipirida pode potencializar ou diminuir os efeitos dos derivados cumarínicos.

REAÇÕES ADVERSAS

glicemipirida:

Endócrino: Em estudos clínicos, episódios de hipoglicemia (glicemia menor do que 60 mg) ocorreram em 0,9 a 1,7% dos pacientes tratados com glicemipirida. Os sintomas que podem ocorrer são cefaleia, náuseas, vômitos, excesso de apetite, fadiga, anormalidades do sono, inquietação, agressividade, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, parestias, distúrbios sensoriais, delírio, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, convulsões, sonolência, podendo evoluir para coma, dificuldade respiratória e bradicardia. Sinais de contra regulação adrenérgica podem surgir como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, dor no peito e arritmias cardíacas. O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral. Os sintomas podem variar de paciente para paciente, e melhoram ou desaparecem com a correção da glicemia.

Sistema nervoso central: Tontura, astenia e cefaleia foram observadas em menos de 2% dos pacientes diabéticos tipo II tratados com glicemipirida em estudos clínicos.

Metabólico: Hiponatremia ocorreu em alguns pacientes tratados com glicemipirida. Embora casos específicos sejam escassos, o fármaco é capaz de induzir a síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, similar a outras sulfonilureias.

Gastrointestinal: Náuseas ocorreram em aproximadamente 1% dos pacientes recebendo glicemipirida por via oral. Outros efeitos gastrointestinais ocorreram com similar ou menor frequência tais como: vômito, diarreia e dor abdominal. Foi relatada ocasionalmente a elevação de transaminases séricas na terapia de diabetes tipo II com glicemipirida. A glicemipirida, assim como as demais sulfonilureias, podem causar em casos isolados alterações na função hepática. **Ocular:** Menos de 1% dos pacientes diabéticos tipo II em uso de glicemipirida apresentaram turvamento visual. Isto pode ser associado a mudanças na glicemia após o início do tratamento.

Hematológico: Podem ocorrer alterações na crase sanguínea, ocorrem raramente leucopenia e trombocitopenia. Pode causar em casos isolados anemia hemolítica ou, por exemplo, eritrocitopenia, granulocitopenia, agranulocitose e pancitopenia.

Dermatológico: Menos de 1% dos pacientes tratados com glicemipirida em estudos clínicos desenvolveram reações cutâneas do tipo alérgica (exemplos: eritema, urticária, erupções morbiliformes ou macopapulares). Estas reações são geralmente leves, podendo tornar-se graves acompanhadas por dispneia e hipotensão arterial, algumas vezes evoluindo até choque.

Outros: Em casos isolados pode ocorrer redução da concentração sérica de sódio, e com base em outras sulfonilureias, podem ocorrer vasculite alérgica ou hipersensibilidade cutânea à luz.

metformina:

As reações adversas decorrentes do uso do cloridrato de metformina compreendem alterações gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, que ocorrem principalmente no início do tratamento e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos.

Para reduzir a ocorrência de alterações digestivas, recomenda-se administrar o cloridrato de metformina em duas tomadas diárias, durante ou ao término das refeições.

Dor de cabeça e tontura podem ocorrer ocasionalmente.

Apenas em um pequeno número dos pacientes com problemas digestivos (cerca de 10%) foi necessário interromper o tratamento.

O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica, complicação que, na ausência de tratamento específico, pode ser fatal. A acidose láctica é uma emergência médica e seu tratamento exige sempre a hospitalização do paciente.

A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dores abdominais, hipotermia e, a seguir, coma. Os exames laboratoriais indicam redução no pH sanguíneo, nível sérico de lactato superior a 5 mmol/L e elevação na relação lactato-piruvato (vide Advertências).

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.

SUPERDOSE

A superdosagem pode provocar hipoglicemia e/ou acidose láctica.

Os sintomas que podem ocorrer na vigência de hipoglicemia são cefaleia, náuseas, vômitos, excesso de apetite, fadiga, anormalidades do sono, inquietação, agressividade, depressão, confusão, alterações na fala, afasia, alterações visuais, tremor, parestias, distúrbios sensoriais, delírio, tontura, sensação de abandono, perda do autocontrole, convulsões, sonolência, podendo evoluir para coma, dificuldade respiratória e bradicardia. Sinais de contra regulação adrenérgica podem surgir como sudorese, pele úmida e fria, ansiedade, taquicardia, hipertensão, palpitação, dor no peito e arritmias cardíacas. O quadro clínico de um ataque hipoglicêmico grave pode assemelhar-se a um acidente vascular cerebral.

Os sintomas podem variar de paciente para paciente, e melhoram ou desaparecem com a correção da glicemia.

Impressão: Preto

4 dobras verticais com primeira dobra a 80 mm da lateral e 3 dobras horizontais

Em casos leves (sem perda de consciência ou ocorrência de sintomas neurológicos) e em que não ocorram vômitos, pode-se tentar a administração oral de soluções contendo glicose e em caso de reversão dos sintomas.

Nos casos moderados ou severos, o paciente deve ser imediatamente levado ao atendimento de urgência a fim de serem tomadas as medidas de correção de hipoglicemia.

O cloridrato de metformina pode desencadear ou contribuir para o aparecimento de acidose láctica, complicação que, na ausência de tratamento específico, pode ser fatal.

A acidose láctica caracteriza-se por dispneia por hiperventilação, dores abdominais, hipotermia, pirose, náuseas, vômitos, mialgias, anorexia e até coma. Os exames laboratoriais indicam redução no pH sanguíneo, nível sérico de lactato superior a 5 mmol/L e elevação na relação lactato-piruvato, elevação da creatinina sérica.

Nesse caso, deve-se iniciar imediatamente o tratamento para correção da acidose, incluindo a realização de hemodíalise.

ARMAZENAGEM

Como todo medicamento, **MERITOR** deve ser guardado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **MERITOR** é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto.

MS - 1.0573.0377

Farmacêutico Responsável: Dr. Wilson R. Farias CRF-SP nº 9555

Fabricado por Laboratórios Silanes S.A. de C.V.

Importado e embalado por **Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Via Dutra, km 222,2 - Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91 - Indústria Brasileira

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Referências Bibliográficas

1) González-Ortiz, M; Martínez-Abundis, E: Revista de Investigacion Clínica 56(3): 327-333, 2004.

2) Charpentier G; Fleury, MK, Vaur L, Halimi, S: Improved glycaemic control by addition of glicemipride to metformin monotherapy in type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine 18: 828-934, 2001.