

MERCK

GLIVANCE® XR
cloridrato de metformina
gliclazida

Merck S/A
Bula para o profissional de saúde

Comprimidos de liberação prolongada
500 mg + 30 mg

APRESENTAÇÕES

Glivance[®] XR 500 mg/30 mg - Embalagens contendo 30 ou 60 comprimidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada de Glivance[®] XR 500 mg/30 mg contém:

cloridrato de metformina* 500 mg

gliclazida 30 mg

(*equivalente a 390 mg de metformina base).

Excipientes: estearato de magnésio, carmelose sódica, hipromelose, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, maltodextrina, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Glivance[®] XR é indicado para adultos com diabetes mellitus tipo 2 adequadamente controlada com metformina e gliclazida administradas concomitantemente em comprimidos separados, na mesma dose de Glivance[®] XR.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Embora não tenham sido conduzidos estudos de eficácia com o produto em associação de doses fixas, a eficácia da associação de doses livres está bem estabelecida.

Efeitos antidiabéticos da combinação metformina e gliclazida

Em uma análise retrospectiva de seis meses, Vilar et al. (2010) compararam a eficácia e a tolerabilidade da metformina, rosiglitazona e gliclazida de liberação modificada (MR) como monoterapia e em combinação no tratamento de 250 pacientes com diabetes tipo 2. Os pacientes receberam monoterapia durante pelo menos 24 semanas ou tratamento combinado. Sessenta (24%) foram tratados com metformina (850-1.000 mg duas vezes ao dia), 40 (16%) com gliclazida MR (60-90 mg/dia), 25 (10%) com rosiglitazona (4 mg duas vezes ao dia), 65 (26%) com gliclazida MR (60-90 mg/dia) mais metformina (850-1.000 mg duas vezes ao dia), 30 (12%) com metformina (850-1.000 mg duas vezes ao dia) e rosiglitazona (4 mg duas vezes ao dia) e 30 (12%) com gliclazida MR (60-90 mg/dia) mais rosiglitazona (4mg duas vezes ao dia). A redução da glicemia de jejum, glicemia pós-prandial e HbA_{1c} em relação ao basal foi semelhante após 24 semanas com os três fármacos administrados como monoterapia. No entanto, na semana 12, a diminuição dos níveis de HbA_{1c} foi menos pronunciada com rosiglitazona. A melhora no perfil lipídico foi de menor magnitude no grupo rosiglitazona e semelhante em pacientes tratados com metformina ou gliclazida de liberação modificada. Entre os pacientes em terapia combinada, a redução na HbA_{1c}, glicemia em jejum e glicemia pós-prandial foi significativamente menor com rosiglitazona e metformina em comparação com metformina e gliclazida de liberação modificada ou gliclazida de liberação modificada mais rosiglitazona. Os pacientes tratados com rosiglitazona apresentaram mudanças menos favoráveis no perfil lipídico. A taxa de pacientes que atingiram glicemia em jejum <126 mg/dl foi semelhante nos três grupos, mas a proporção de pacientes com níveis de HbA_{1c} <7% foi significativamente menor (p <0,001) no grupo metformina-rosiglitazona. Os autores concluíram que, em monoterapia, todos os fármacos foram igualmente eficazes na melhora do controle glicêmico, enquanto a combinação de metformina e gliclazida de liberação modificada proporcionou os melhores resultados relativos à melhoria do controle glicêmico e perfil lipídico.

(Vilar L, Canadas V, Arruda MJ et al. Comparison of metformin, gliclazide MR and rosiglitazone in monotherapy and in combination for type 2 diabetes. Arq Bras Endocrinol Metabol 2010;54: 311-8).

O objetivo do estudo prospectivo de Galeone et al. (1998) foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da combinação de gliclazida e metformina no tratamento de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlada ($HbA1c > 8,5\%$) com doses máximas de gliclazida de liberação imediata (240 mg/dia). Participaram 57 pacientes com diabetes tipo 2 durante pelo menos 5 anos e uma duração média de 9,2 anos, idade média de 61 anos e índice médio de massa corporal de $30,5 \text{ kg/m}^2$. Os indivíduos foram migrados para um tratamento de gliclazida 120mg/dia e metformina 1.500mg/dia; $HbA1c$, excreção urinária de glicose 24 horas, níveis de glicemia no jejum e pós-prandial foram determinados no início e no final do estudo. Após três meses de tratamento, foram observadas reduções significativas ($p < 0,01$) para níveis de glicemia em jejum e pós-prandial, excreção urinária de glicose (de 15 para 5,7 g/l) e $HbA1c$ (de 9,9 para 8,4%), enquanto não houve mudanças significativas no peso corporal.

(Galeone F, Fiore G, Arcangeli A et al. Combined therapy with gliclazide and metformin in patients with type 2 diabetes. Minerva Endocrinol 1998;23: 71-5).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MECANISMO DE AÇÃO

Glivance[®] XR combina dois fármacos anti-hiperglicêmicos com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2: o cloridrato de metformina, da classe das biguanidas e a gliclazida, da classe das sulfonilureias.

A gliclazida atua principalmente estimulando a secreção de insulina pelo pâncreas, enquanto a metformina reduz a resistência celular à insulina agindo na sensibilidade periférica (músculo esquelético) e hepática à insulina.

Código ATC: A10B D02

FARMACODINÂMICA

Ambos os medicamentos possuem efeito hipoglicêmico, porém atuam por meio de mecanismos e locais de ação distintos. Suas ações são complementares.

Metformina

A metformina possui efeitos hipoglicêmicos, reduzindo tanto a glicose plasmática basal quanto a pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e, portanto, não produz hipoglicemia.

A metformina reduz a glicemia provavelmente através de 3 mecanismos:

1. redução da produção de glicose hepática, por inibição da gliconeogênese e da glicogenólise;
2. no músculo, aumentando a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização de glicose periférica;
3. e retardando a absorção de glicose no intestino.

Níveis elevados do hormônio tireoestimulante (TSH) estão associados à resistência à insulina; a metformina reduz os níveis de TSH em indivíduos com hipotireoidismo.

A metformina estimula a síntese de glicogênio intracelular atuando na glicogênio sintase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana.

Gliclazida

A gliclazida exerce seu efeito hipoglicêmico por meio da estimulação da secreção de insulina pela inibição dos canais de potássio sensíveis ao ATP (KATP) nas células β pancreáticas via receptor de sulfonilureia 1.

A gliclazida restaura o primeiro pico de secreção de insulina em resposta à glicose e aumenta a segunda fase de secreção de insulina.

Além destas propriedades metabólicas, a gliclazida possui propriedades hemovasculares.

FARMACOCINÉTICA

METFORMINA E GLICLAZIDA

Uma dose única da associação em doses fixas (comprimido de liberação prolongada de metformina 500 mg e gliclazida 30 mg) mostrou ser bioequivalente a uma dose única de comprimido de liberação prolongada de metformina 500 mg e comprimido de ação modificada de gliclazida 30 mg, respectivamente.

Com base nos resultados dos dois estudos de bioequivalência comparando a associação de doses fixas com a combinação livre dos produtos de referência em condições de jejum ou alimentada, o seguinte efeito de alimentos pode ser assumido: após administração oral da associação de dose fixa 500 mg/30 mg de cloridrato de metformina e gliclazida na forma de comprimidos de liberação prolongada, alimentos não apresentaram efeito sobre a ASC de gliclazida, enquanto que a $C_{\text{máx}}$ média foi elevada em aproximadamente 20%. Para a metformina, a taxa e a absorção médias foram aumentadas na condição alimentada; $C_{\text{máx}}$ e ASC em aproximadamente 18% e 65% respectivamente em comparação com o estado em jejum.

Absorção

Após administração oral única no estado em jejum da associação de dose fixa (comprimido de liberação prolongada de cloridrato de metformina 500 mg e gliclazida 30 mg), a concentração plasmática média máxima ($C_{\text{máx}}$) de 575,3 ng/mL para a metformina foi atingida após 3,7 h ($T_{\text{máx}}$ média), e a $C_{\text{máx}}$ de 765,4 ng/mL para gliclazida foi atingida com uma $T_{\text{máx}}$ média após 8,7 h. A meia-vida plasmática média ($T_{1/2}$) foi de 3,1 h para metformina e 17,5 h para gliclazida, respectivamente.

Após a administração oral única no estado alimentado de um comprimido da associação de dose fixa (comprimido de liberação prolongada de cloridrato de metformina 500 mg e gliclazida 30 mg), a concentração plasmática média máxima ($C_{\text{máx}}$) de 669,7 ng/mL para a metformina foi atingida após 6,0 h ($T_{\text{máx}}$ média), e a $C_{\text{máx}}$ de 936,7 ng/mL para a gliclazida foi atingida com uma $T_{\text{máx}}$ média após 8,4 h. A meia-vida plasmática média ($T_{1/2}$) foi de 3,0 h para metformina e 17,0 h para gliclazida, respectivamente.

Os dados a seguir refletem as propriedades farmacocinéticas individuais dos princípios ativos:

METFORMINA

Absorção

Após uma dose oral do comprimido de liberação prolongada de cloridrato de metformina 500 mg, a absorção de metformina é significativamente retardada em comparação com o comprimido de liberação imediata ($T_{\text{máx}}$ de 2,5 h), com um $T_{\text{máx}}$ de 7 h.

A variabilidade intraindivíduos da $C_{\text{máx}}$ e ASC do comprimido de liberação prolongada de metformina é comparável àquela observada com o comprimido de liberação imediata de metformina.

Estudos com comprimidos de liberação prolongada de cloridrato de metformina sugerem que a ASC é o parâmetro mais relevante para definir a bioequivalência terapêutica e não o $T_{\text{máx}}$ e o $C_{\text{máx}}$. Portanto, dados clínicos sobre a eficácia de metformina de liberação imediata podem ser transferidos para metformina de liberação prolongada.

Outros estudos farmacocinéticos avaliaram a bioequivalência de doses iguais de comprimidos de liberação prolongada de metformina 500 mg, comprimidos de liberação prolongada de metformina 750 mg e comprimidos de liberação prolongada de metformina 1.000 mg.

A absorção de metformina da formulação de liberação prolongada não foi alterada pela composição da refeição.

Nenhum acúmulo foi observado após administração repetida de metformina de liberação prolongada de até 2000 mg.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático e parece aproximadamente ao mesmo tempo. Os eritrócitos muito provavelmente representam um compartimento secundário de distribuição. O volume médio de distribuição (V_d) variou entre 63-276 l.

Metabolismo

A metformina é excretada sob forma não metabolizada na urina. Nenhum metabólito foi identificado em humanos.

Eliminação

O *clearance* renal de metformina é > 400 mL/min, indicando que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 h.

Quando a função renal está comprometida, o *clearance* renal é diminuído na proporção da creatinina; assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando a níveis elevados de metformina no plasma.

GLICLAZIDA

Absorção

Os níveis plasmáticos aumentam progressivamente durante as 6 primeiras horas, atingindo um platô que é mantido desde a sexta até a décima-segunda hora após a administração.

A variabilidade intraindividual é baixa. A gliclazida é completamente absorvida. A ingestão de alimentos não afeta a taxa ou o grau de absorção.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 95%. O volume de distribuição é de cerca de 30 litros.

Uma ingestão diária única de comprimidos de liberação modificada de gliclazida 30 mg mantém as concentrações plasmáticas de gliclazida eficazes ao longo de 24 horas.

Metabolismo

A gliclazida é metabolizada principalmente no fígado. Nenhum metabólito ativo foi detectado no plasma.

Eliminação

Os metabólitos do fármaco são excretados pelos rins e menos de 1% da dose oral administrada é encontrado na urina.

FARMACOCINÉTICA EM POPULAÇÕES ESPECIAIS

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos em populações especiais com o produto em associação de doses fixas.

ESTUDOS DE INTERAÇÃO

Não foram conduzidos estudos de interação com o produto em associação de doses fixas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Glivance® XR é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer dos excipientes;
- diabetes mellitus tipo 1 insulino-dependente;
- qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose láctica, cetoacidose diabética);
- pré-coma e coma diabético;
- distúrbios (especialmente doenças agudas ou agravamento de doenças crônicas) capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável ou insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio, colapso cardiovascular ou choque;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73m²) ou insuficiência hepática;
- condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave ou choque;
- intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo;
- tratamento com miconazol;
- lactação (ver “Gravidez e lactação”).

A administração intravascular de contraste iodados em exames de rádio-diagnóstico pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir o acúmulo de metformina e levar à acidose láctica. Assim, dependendo da função renal, Glivance® XR deve ser descontinuado 48 horas antes do exame ou a partir do momento deste, não podendo ser reinstituído antes de 48 horas após o exame, e somente depois da função renal ter sido reavaliada e não ter-se deteriorado mais (ver “Interações medicamentosas”).

Glivance® XR deve ser descontinuado 48 horas antes de intervenções cirúrgicas eletivas de grande porte. O uso não pode ser reiniciado antes de 48 horas após a cirurgia, e desde que a função renal não tenha se deteriorado posteriormente.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose láctica

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

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

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

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

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

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

Pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas

Em pacientes com doenças mitocondriais raras conhecidas ou suspeitas, como a Síndrome Encefalomiopatia Mitocondrial com Acidose Láctica e Episódios Semelhantes a Acidente Vascular Cerebral (AVC) - MELAS - e a Diabetes e Surdez Herdados Maternalmente (DSHM), o uso de metformina não é recomendado devido ao risco de exacerbação da acidose láctica e complicações neurológicas, que podem levar ao agravamento da doença.

Caso ocorram sinais e sintomas sugestivos da síndrome MELAS ou DSHM após a administração de metformina, o tratamento deve ser interrompido imediatamente, e uma avaliação diagnóstica urgente deve ser realizada.

Hipoglicemia

Sulfonilureias, como a gliclazida, são conhecidas por causar hipoglicemia. Pode ocorrer hipoglicemia em pacientes recebendo Glivance® XR (ver “Reações adversas”).

A fim de reduzir o risco de hipoglicemia, o tratamento deve ser iniciado apenas se o paciente tiver sido claramente instruído e estiver propenso a ter uma ingestão regular de carboidratos e a dose for selecionada cuidadosamente. A hipoglicemia é mais provável de ocorrer durante dietas de baixas calorias, após exercícios prolongados ou extenuantes, ingestão de álcool ou se uma combinação de agentes hipoglicêmicos estiver sendo utilizada.

Alguns casos podem se apresentar graves ou prolongados. Hospitalização pode ser necessária, assim como administração contínua de glicose por vários dias.

Fatores que aumentam o risco de hipoglicemia:

- Recusa ou incapacidade (mais particularmente em idosos) do paciente em cooperar;

- Desnutrição, refeições irregulares, saltar refeições, períodos de jejum ou alterações da dieta;
- Desequilíbrio entre exercício físico e ingestão de carboidratos;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência hepática grave;
- Superdose de gliclazida;
- Determinados distúrbios endócrinos: distúrbios tireoidianos, hipopituitarismo e insuficiência adrenal;
- Administração concomitante de outros medicamentos (ver “Interações medicamentosas”).

Insuficiência renal e hepática: a farmacocinética e/ou farmacodinâmica da gliclazida podem estar alteradas em pacientes com insuficiência hepática ou insuficiência renal grave. Um episódio hipoglicêmico que ocorra nestes pacientes pode ser prolongado, requerendo que seja iniciado controle adequado.

Devem ser explicados ao paciente e familiares os riscos da hipoglicemia, juntamente com seus sintomas, tratamento e condições que predisõem ao seu desenvolvimento.

O paciente deve ser informado sobre a importância de seguir a orientação dietética, de realizar exercícios regulares e de monitorar regularmente os níveis de glicemia.

Controle glicêmico inadequado: o controle da glicemia em pacientes recebendo tratamento antidiabético pode ser afetado por qualquer um dos seguintes fatores: febre, trauma, infecção ou intervenção cirúrgica. Em alguns casos, pode ser necessária a administração de insulina.

A eficácia hipoglicêmica de alguns agentes antidiabéticos orais, incluindo a gliclazida, é atenuada ao longo do tempo em muitos pacientes, podendo se dever à progressão na gravidade do diabetes ou a uma resposta reduzida ao tratamento. Este fenômeno, conhecido como insuficiência secundária, distingue-se da insuficiência primária, quando um princípio ativo mostra-se ineficaz como tratamento de primeira linha. Ajuste de dose e adesão à dieta adequados devem ser considerados antes de se classificar o paciente como com insuficiência secundária.

Testes laboratoriais: A medição dos níveis de hemoglobina glicada (ou glicose plasmática venosa em jejum) é recomendada na avaliação do controle da glicemia. O automonitoramento da glicemia também pode ser útil.

O paciente deve ser informado sobre a importância de orientação dietética, exercícios regulares e monitoramento periódico dos níveis de glicemia.

Função renal

Como a metformina e os metabólitos da gliclazida são excretados pelos rins, é recomendado que a depuração de creatinina ou a TFG_e sejam determinadas antes de se dar início ao tratamento e, posteriormente, de forma regular, pelo menos:

- anualmente, em pacientes com função renal normal;
- duas a quatro vezes por ano em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFG_e entre 45 e 59 mL/min/1,73m² e em idosos;
- quatro vezes por ano em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFG_e entre 30 e 44 mL/min/1,73m².

Caso a depuração da creatinina ou TFG_e seja inferior a 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m² respectivamente, a combinação de metformina e gliclazida é contraindicada (ver “Contraindicações”).

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

Nestes casos, é igualmente recomendado verificar a função renal antes de se iniciar o emprego do Glivance® XR.

Função cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de hipóxia e insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, Glivance® XR pode ser usado com um monitoramento regular das funções cardíaca e renal.

Para pacientes com insuficiência cardíaca aguda e instável, Glivance® XR está contraindicado devido ao princípio ativo metformina (ver “Contraindicações”).

Eventos macrovasculares:

Os estudos realizados até o momento não indicam aumento de risco cardiovascular com o uso de Glivance® XR; entretanto, ainda não existem dados clínicos que comprovem redução de risco ou benefício cardiovascular com o uso desta medicação.

Outras precauções

O tratamento com sulfonilureias, como gliclazida, em pacientes apresentando deficiência de G6PD pode levar à anemia hemolítica.

O revestimento dos comprimidos pode estar presente nas fezes. É recomendado que os pacientes sejam informados de que isto é normal.

Recomenda-se que os níveis séricos de vitamina B12 sejam monitorados anualmente. O risco de níveis baixos de vitamina B12 se eleva com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento e/ou em pacientes com fatores de risco conhecidos por causar deficiência de vitamina B12 (ver “Reações adversas”).

A metformina reduz os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) em pacientes com hipotireoidismo. Esse efeito não foi observado em pacientes eutireoideanos. Recomenda-se o monitoramento regular dos níveis de TSH em pacientes com hipotireoidismo tratados com metformina (ver “Reações adversas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas

Glivance® XR não possui efeito direto sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas. Entretanto, é recomendável que os pacientes sejam alertados sobre o risco de hipoglicemia quando Glivance® XR for utilizado, especialmente no início do tratamento.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Gravidez

Categoria de risco B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

Diabetes não controlado (gestacional ou permanente) durante a gravidez está associado com aumento de anormalidades congênitas e mortalidade perinatal.

O uso de Glivance® XR não foi estudado em mulheres grávidas.

Dados em quantidade limitada a respeito do uso de metformina em mulheres grávidas não indicam risco elevado de anormalidades congênitas. Estudos em animais com metformina não indicam efeitos prejudiciais em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento após o nascimento.

Embora não tenham sido relatados efeitos teratogênicos com gliclazida em estudos com animais, foi observado peso do feto mais baixo em animais recebendo doses 25 vezes maiores do que a dose máxima recomendada em humanos. Nenhum comprometimento da fertilidade foi observado em um estudo com ratos machos e fêmeas.

Quando a paciente planeja engravidar e durante a gravidez, é recomendado que o diabetes não seja tratado com Glivance® XR, devendo a insulina ser usada para manter os níveis de glicemia o mais próximo possível do normal.

Lactação

Devido ao risco de hipoglicemia, Glivance® XR está contraindicado em mulheres que estão amamentando.

Fertilidade

Não é conhecido nenhum dado sobre a fertilidade em humanos para o produto em associações de doses fixas.

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

Relacionadas à metformina

Contrastes iodados: Glivance® XR deve ser descontinuado 48 horas antes de exame envolvendo o uso de contrastes iodados em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45 mL/min/1,73m² (administração intravenosa do contraste) ou em pacientes com depuração de creatinina ou TFG < 60 mL/min/1,73m² (administração intra-arterial do contraste).

Relacionadas à gliclazida

Miconazol (via sistêmica, gel oral): aumento do efeito hipoglicêmico com possível início de sintomas hipoglicêmicos, ou até mesmo coma.

Associações não recomendadas

Relacionadas à gliclazida

Danazol: efeito diabetogênico do danazol. Caso danazol seja estritamente indicado, alerte o paciente e certifique-se do monitoramento da glicose na urina e sangue. Pode ser necessário ajustar a dose do agente antidiabético durante e após o tratamento com danazol.

Fenilbutazona (via sistêmica): aumenta o efeito hipoglicêmico de sulfonilureias (desloca a ligação às proteínas plasmáticas e/ou reduz a eliminação). É preferível usar um agente anti-inflamatório diferente, ou então alertar o paciente, enfatizando a importância do automonitoramento. Quando necessário, ajustar a dose durante e após o tratamento com o agente anti-inflamatório.

Associações a serem usadas com cautela

Relacionadas à metformina e gliclazida

Medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca (por exemplo, glicocorticoides e tetracosactida [vias local e sistêmica], beta-2-agonistas (por exemplo, ritodrina, salbutamol, terbutalina), levotiroxina, clorpromazina em doses altas de 100 mg por dia, diuréticos): pode ser necessário monitoramento mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento. Alertar o paciente, enfatizando a importância do monitoramento da glicemia. Se necessário, ajustar a dose de Glivance® XR durante a terapia com o outro medicamento e após sua descontinuação.

Relacionadas à metformina

Diuréticos, especialmente diuréticos de alça, podem aumentar o risco de acidose láctica devido ao seu potencial para diminuir a função renal (adicional ao seu efeito hiperglicêmico intrínseco, vide acima).

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

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

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

Relacionadas à gliclazida

Potencialização do efeito hipoglicemiante e, em alguns casos, hipoglicemia podem ocorrer quando da associação com outros agentes antidiabéticos, betabloqueadores, fluconazol, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor H₂, IMAOs, sulfonamidas, claritromicina e anti-inflamatórios não esteroidais.

Associações a serem consideradas

Relacionadas à gliclazida

Terapia anticoagulante (varfarina): sulfonilureias podem levar à potencialização da anticoagulação durante tratamento concomitante. Ajuste do anticoagulante pode ser necessário.

Interação com álcool

Relacionada à metformina e gliclazida

O risco de acidose láctica é aumentado na intoxicação aguda por álcool, particularmente no caso de jejum, desnutrição ou insuficiência hepática. O álcool aumenta a reação hipoglicêmica (pela inibição das reações compensatórias), podendo levar ao início do coma hipoglicêmico. É recomendado que o consumo de álcool e medicamentos contendo álcool sejam evitados.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem. Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento:

Glivance® XR 500 mg/30 mg: comprimidos alongados de camada dupla, com uma camada branca com a inscrição "500" e outra camada marrom clara com a inscrição "30".

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Glivance® XR deve ser administrado uma vez ao dia, no mesmo nível de dose das monodrogas individuais (metformina e gliclazida) de um a quatro comprimidos pela manhã junto com o café da manhã. A dose máxima diária é de 2.000 mg para metformina e de 120 mg para gliclazida.

Pacientes cujas necessidades diárias individuais de metformina e gliclazida não podem ser cobertas com as doses disponíveis da associação em dose fixa devem fazer uso dos componentes isolados em associação livre.

Escalonamento de doses

A dose poderá ser aumentada respeitando um intervalo de no mínimo 1 mês entre cada aumento, exceto em pacientes cujos níveis sanguíneos de glicose não diminuam após 2 semanas de tratamento. Nesses casos, é possível propor um aumento da dosagem no final da segunda semana de tratamento.

POPULAÇÕES ESPECIAIS

Idosos

Devido ao potencial para diminuição na função renal em indivíduos idosos, é recomendável que a dose de metformina seja ajustada com base na função renal. A avaliação regular da função renal é necessária (ver “Advertências e precauções”).

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de Glivance® XR em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Portanto, é recomendado não usar Glivance® XR nesta população de pacientes.

Insuficiência renal

Glivance® XR pode ser empregado em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73 m²) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia:

a dose inicial é de 500 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária recomendada nesses pacientes é de 1.000 mg de cloridrato de metformina.

A função renal deve ser rigorosamente monitorada:

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

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

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

Combinação com contrastes iodados

Contrastes iodados podem ser administrados por via intravenosa em pacientes tratados com Glivance® XR apresentando depuração de creatinina ≥ 45 mL/min ou TFGe ≥ 45 mL/min/1,73m², sem necessidade da descontinuação de Glivance® XR antes do exame (ver também “Contraindicações”).

Pacientes recebendo contrastes iodados intravenosamente com depuração de creatinina $\text{TFG} < 45 \text{ mL/min}$ ou $\text{TFGe} < 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ou recebendo contrastes iodados por via intra-arterial com depuração de creatinina $< 60 \text{ mL/min}$ ou $\text{TFGe} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ devem interromper a administração de Glivance® XR 48h antes do exame. A função renal deve ser reavaliada 48h após a administração do contraste e Glivance® XR pode ser reiniciado somente se a função renal não se deteriorou posteriormente.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Hipoglicemia

Assim como outras sulfonilureias, o tratamento com Glivance® XR pode levar a ocorrência de hipoglicemia, em particular, se as refeições forem puladas ou realizadas em intervalos irregulares. Os possíveis sintomas são: dor de cabeça, fome intensa, náusea, vômito, cansaço, distúrbios do sono, agitação, agressividade, diminuição da capacidade de concentração e atenção, reações lentas, depressão, confusão, distúrbios da visão e da fala, afasia, tremores, parestias, desordens sensoriais, tonteira, sensação de impotência, perda do autocontrole, delírio, convulsões, respiração dificultada, bradicardia, sonolência, perda da consciência e até mesmo coma possivelmente fatal.

Também podem ser observados sinais de disfunção adrenérgica como: transpiração, pele fria e úmida, ansiedade, taquicardia, hipertensão arterial, palpitações, angina pectoris e arritmia cardíaca.

Geralmente os sintomas desaparecem após a ingestão de carboidratos (açúcar). No entanto, adoçantes artificiais não apresentam efeito. A experiência com outras sulfonilureias mostra que a hipoglicemia pode recorrer mesmo quando medidas provam ser eficazes inicialmente. Se um episódio hipoglicêmico for grave ou prolongado, e mesmo se for temporariamente controlado pela ingestão de açúcar, tratamento médico imediato ou até mesmo hospitalização são necessários.

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

Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático

Raros: Distúrbios hematológicos que podem incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Estes são em geral reversíveis após a descontinuação da medicação.

Distúrbios metabólicos e nutricionais

Comuns: deficiência de vitamina B12. Recomenda-se levar em consideração tal etiologia caso o paciente apresente-se com anemia megaloblástica (ver “Advertências e precauções”).

Muito raros: Acidose láctica (ver “Advertências e precauções”).

Frequência desconhecida: Hipoglicemia.

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: Distúrbio no paladar.

Distúrbios oculares

Frequência desconhecida: Distúrbios visuais transitórios podem ocorrer especialmente no início do tratamento, devido a alterações nos níveis de glicemia.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: Distúrbios gastrointestinais como náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e perda de apetite.

Frequência desconhecida: Constipação e dispepsia.

Estes efeitos indesejáveis podem ser evitados ou minimizados se a dose for aumentada lentamente e Glivance® XR for tomado com o café da manhã.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raros: Anormalidades nos exames de função hepática ou hepatite, reversíveis após a descontinuação do tratamento. Descontinuar o tratamento se ocorrer icterícia colestática.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Muito raros: Reações cutâneas, como eritema, prurido ou urticária.

Frequência desconhecida: Angioedema, erupções cutâneas maculopapulares e reações bolhosas (como síndrome *Stevens-Johnson* e necrólise epidérmica tóxica).

Investigações:

Frequência desconhecida: Redução dos níveis sanguíneos do hormônio tireoestimulante (TSH) (ver “Advertências e precauções”).

Relacionadas às sulfonilureias (efeitos atribuíveis à classe):

Uma vez que um dos princípios ativos no Glivance® XR pertence à classe das sulfonilureias, os seguintes eventos adversos foram observados: casos de eritrocitopenia, agranulocitose, anemia hemolítica, pancitopenia, vasculite alérgica, hiponatremia.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Nenhum dado está disponível em relação à superdosagem do produto em associação de doses fixas.

Sintomas de superdosagem com metformina: Alta superdose com metformina ou riscos concomitantes podem levar à acidose láctica, que é uma emergência médica e deve ser tratada no hospital.

Sintomas de superdosagem com gliclazida: Superdosagem com sulfonilureias pode causar hipoglicemia.

Controle

Controle de superdosagem com metformina: O método mais eficaz para remover lactato e metformina é a hemodiálise.

Controle de superdosagem com gliclazida: Sintomas moderados de hipoglicemia, sem perda de consciência ou sinais neurológicos, devem ser tratados com ingestão de carboidratos, ajuste de dose e/ou alteração da dieta. Se coma hipoglicêmico for diagnosticado ou suspeito, o paciente deve receber injeção IV rápida de 50 mL de solução de glicose concentrada (20 a 30%). Isto deve ser acompanhado pela infusão contínua de solução de glicose mais diluída (10%) em uma taxa que manterá os níveis glicêmicos acima de 1 g/L. Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente e, dependendo da condição do paciente após este momento, o médico decidirá se monitoramento adicional é necessário. A gliclazida não é dialisável devido à sua forte ligação às proteínas.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0089.0404

Registrado e produzido por: **MERCK S.A.**

CNPJ 33.069.212/0001-84

Estrada dos Bandeirantes, 1099

Rio de Janeiro - RJ - CEP 22710-571

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 14/09/2026.

GLIVANCE® XR - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
14/09/2026		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	14/09/2026		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Características farmacológicas / Advertências e precauções / Interações medicamentosas / Reações Adversas	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg + 30 mg
06/02/2026	0126571/26-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	06/02/2026	0126571/26-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e precauções VP & VPS: Composição	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg + 30 mg
10/10/2025	1365382/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	10/10/2025	1365382/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: Quando não devo usar este medicamento / O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Contraindicações / Advertências e precauções	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg + 30 mg
12/05/2025	0635202/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	12/05/2025	0635202/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? / Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? VPS: Advertências e precauções / Cuidados de armazenamento do medicamento VP & VPS: Composição / Dizeres legais	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg + 30 mg

GLIVANCE® XR - Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
31/08/2021	3427767/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/08/2021	3427767/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	Não se aplica	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? / Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções / Reações adversas	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg + 30 mg
03/09/2020	2982301/20-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/09/2020	2982301/20-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	VPS: Advertências e precauções / Reações adversas	VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg + 30 mg
14/07/2020	2281828/20-6	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2019	0513497/19-8	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	17/04/2020 Ofício 1173897209 da GESEF	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	comprimidos de liberação prolongada 500 mg + 30 mg