

ANEXO
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

GLUCOPHAGE 500 mg comprimidos revestidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 500 mg de cloridrato de metformina, correspondendo a 390 mg de metformina base

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos, sobretudo doentes com excesso de peso, nos quais um tratamento à base de dieta e exercício físico não seja capaz, só por si, de proporcionar um controlo glicémico adequado. GLUCOPHAGE pode ser utilizado como terapêutica única ou em associação com outros agentes anti-diabéticos orais, ou com insulina.

Observou-se uma redução das complicações diabéticas em doentes com diabetes tipo 2 e com excesso de peso, tratados com metformina como terapêutica de primeira linha, após o insucesso das medidas dietéticas (ver 5.1. Propriedades farmacodinâmicas).

4.2. Posologia e modo de administração

Em monoterapia e em associação com outros fármacos antidiabéticos orais

- A dose inicial habitual é de um comprimido 2 ou 3 vezes por dia, administrado durante ou após as refeições.
Ao fim de 10 a 15 dias, a dose deverá ser ajustada com base nos valores da glicémia. Um aumento ligeiro da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.
A dose máxima recomendada de metformina é de 3 g por dia.
- Caso se proceda à substituição de outro anti-diabético oral: suspender o tratamento com o outro anti-diabético e iniciar o tratamento com metformina na dose acima indicada.

Associação com insulina

Metformina e insulina podem ser utilizadas em terapêutica associada, no sentido de se obter um melhor controlo da glicémia. A metformina é administrada na dose inicial habitual de um comprimido, 2 a 3 vezes por dia, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicémia.

Idosos: devido a uma potencial diminuição da função renal em indivíduos idosos, a dose de metformina deverá ser ajustada com base na mesma. Torna-se necessário, por isso, uma determinação regular da função renal (ver secção 4.4).

Crianças: Na ausência de dados, GLUCOPHAGE não deverá ser utilizado em crianças.

4.3. Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer dos excipientes.
- Acidocetose diabética, pré-coma diabético.

- Insuficiência ou disfunção renal (níveis de creatinina sérica > 135 µmol/l no homem e > 110 µmol/l na mulher).
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
 - desidratação,
 - infecção grave,
 - choque,
- administração intravascular de meios de contraste à base de iodo (ver 4.4, Advertências e precauções especiais de utilização).
- Doença grave ou crónica susceptível de provocar hipoxemia tecidual, como:
 - insuficiência cardíaca ou respiratória,
 - enfarte de miocárdio recente,
 - choque
- Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo
- Aleitamento.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Acidose láctica

A acidose láctica é rara, mas de carácter grave (elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato), complicação metabólica que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram descritos casos de acidose láctica em doentes submetidos a tratamento com metformina, designadamente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode, e deve, ser reduzida, determinando-se igualmente outros factores de risco associados, tais como a diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada a hipoxemia.

Diagnóstico

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguida de coma. Os resultados das análises laboratoriais revelam uma descida no pH sanguíneo, níveis de lactato no plasma acima de 5 mmol/l, um aumento do “gap” aniónico e da relação lactato/piruvato. Caso se suspeite de acidose metabólica, a administração de metformina deverá ser suspensa e o doente imediatamente hospitalizado (ver secção 4.9).

Função renal:

Dado que a metformina é excretada pelo rim, deverão ser determinados os níveis de creatinina sérica antes de se dar início ao tratamento e procedendo-se regularmente à sua determinação:

- * pelo menos anualmente, em doentes com função renal normal,
- * pelo menos duas a quatro vezes ao ano, em doentes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em doentes idosos.

Uma diminuição da função renal nos idosos é frequente e assintomática. Dever-se-á ter especial cuidado em situações nas quais a função renal possa ser afectada, tais como, por exemplo, ao iniciar um tratamento com anti-hipertensores ou diuréticos e no início de uma terapêutica com um anti-inflamatório não esteróide.

Administração de um meio de contraste iodado

Uma vez que a administração intravascular de meios de contraste iodados em exames radiológicos pode conduzir a insuficiência renal, a metformina deverá ser interrompida antes ou na altura do exame, só podendo ser reiniciada após 48 horas da realização do mesmo e depois de a nova avaliação da função renal se revelar normal.

Cirurgia

O cloridrato de metformina deverá ser interrompido 48 horas antes de uma cirurgia electiva com anestesia geral, não devendo ser normalmente retomado antes de 48 horas após a intervenção.

Outras precauções:

- Todos os doentes deverão prosseguir a sua dieta com uma distribuição regular do consumo de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso deverão continuar a sua dieta com restrição calórica.
- As análises laboratoriais habituais para controlo da diabetes deverão ser realizadas regularmente.
- A metformina, utilizada isoladamente, nunca causa hipoglicémia, embora se recomende precaução ao utilizá-la em associação com insulina ou sulfonilureias.

4.5. Interações medicamentosas e outras**Combinações não aconselhadas****Álcool**

Aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de:

- jejum ou mal nutrição,
- insuficiência hepática.

É de evitar o consumo de álcool e medicamentos contendo álcool.

Meios de contraste iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados pode conduzir a insuficiência renal, o que resultará na acumulação de metformina e no risco de acidose láctica.

A metformina deverá ser interrompida antes de, ou na altura, do exame, não devendo ser reiniciada senão 48 horas após a realização do mesmo, e apenas quando a função renal tiver sido reavaliada e considerada normal.

Associações que requerem precauções de utilização

Glucocorticóides (via sistémica e local), beta-2-agonistas e diuréticos possuem actividade hiperglicémica intrínseca. O doente deverá ser informado e submetido a um controlo mais frequente da glicémia, especialmente durante o início do tratamento. Se necessário, dever-se-á ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com o outro medicamento, após a sua interrupção.

Os inibidores ECA podem provocar uma redução nos níveis de glicose no sangue. Se necessário, ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com o outro medicamento, após a sua interrupção.

4.6. Gravidez e aleitamento

Até ao momento não se dispõe de quaisquer dados epidemiológicos relevantes. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver também a secção 5.3).

Quando a doente tencionar engravidar e durante a gravidez, a diabetes não deve ser tratada com metformina, mas dever-se-á utilizar insulina para manter os níveis de glicémia o mais próximo possível dos valores normais, por forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais de glicémia.

Em ratos fêmeas em fase de aleitamento foi observado que a metformina é excretada no leite. Não se dispõe de dados semelhantes ao nível do ser humano, pelo que a decisão de interromper o aleitamento ou o tratamento com metformina, deverá ser tomada considerando a importância do fármaco para a mãe.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A monoterapia com GLUCOPHAGE não provoca hipoglicémia e, por isso, não tem qualquer efeito sobre a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

No entanto, os doentes deverão ser alertados para o risco de hipoglicémia, no caso de utilizarem metformina em associação com outros antidiabéticos (sulfonilureias, insulina, repaglinide).

4.8. Efeitos indesejáveis

- Sintomas gastrintestinais tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite (>10 %) são muito comuns: estes verificam-se com maior frequência durante o início do tratamento e desaparecem espontaneamente, na maioria dos casos. A fim de evitar estes sintomas gastrintestinais, recomenda-se a administração de metformina em 2 ou 3 doses diárias, durante ou após as refeições. Um aumento gradual da dose pode igualmente melhorar a tolerabilidade gastrintestinal.
- O sabor metálico (3 %) é um efeito comum
- Em alguns indivíduos hipersensíveis foi descrito eritema ligeiro. A incidência de tais efeitos é considerada como muito rara (<0,01 %)
- Uma redução na absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos, foi observada em doentes em tratamento a longo prazo com metformina, não parecendo geralmente apresentar qualquer significado clínico (<0,01 %).
- A acidose láctica (0,03 casos/ 1000 doentes - ano) é muito rara (ver 4.4., Advertências e precauções especiais de utilização).

4.9. Sobredosagem

Não se observou hipoglicémia com doses de metformina até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica em tais circunstâncias. Uma sobredosagem elevada ou os riscos concomitantes da utilização da metformina podem conduzir a acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada a nível hospitalar. O método mais eficaz para eliminar o lactato e a metformina é a hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

ANTIDIABÉTICOS ORAIS

(A10BA02: Tracto gastrintestinal e metabolismo)

A metformina é um biguanida com efeitos anti-hiperglicémicos que permite reduzir a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e, por isso, não produz hipoglicémia.

A metformina pode actuar através de 3 mecanismos:

(1) redução da produção de glicose hepática por inibição 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 a nível intestinal.

A metformina estimula a síntese de glicogénio intracelular actuando ao nível da glicogénio-sintetase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose na membrana (GLUT).

No ser humano, independentemente da sua acção sobre a glicémia, a metformina exerce efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito foi demonstrado para doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, a médio e a longo prazo: a metformina reduz o colesterol total, o colesterol LDL e os níveis de triglicéridos.

Eficácia clínica:

O estudo prospectivo aleatório (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo do controlo intensivo da glicose sanguínea, na diabetes tipo 2.

A análise dos resultados em doentes com excesso de peso tratados com metformina após o insucesso de uma dieta alimentar em isolado, revelou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes, no grupo sob metformina (29,8 ocorrências/ 1000 doentes – ano) em comparação com o grupo sob dieta isolada (43,3 ocorrências/ 1000 doentes – ano), $p=0,0023$, e os grupos de

- monoterapêutica de insulina e sulfonilureia combinada (40,1 ocorrências/ 1000 doentes - ano), $p=0,0034$.
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 ocorrências/ 1000 doentes - ano, dieta isolada 12,7 ocorrências/ 1000 doentes - ano, $p=0,017$;
 - uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 ocorrências/ 1000 doentes - ano em comparação com os grupos sob dieta isolada 20,6 ocorrências/ 1000 doentes - ano ($p=0,011$), e os grupos de monoterapêutica de insulina e sulfonilureia combinada 18,9 ocorrências/ 1000 doentes - ano ($p=0,021$);
 - uma redução significativa do risco absoluto de enfarte de miocárdio: metformina 11 ocorrências/ 1000 doentes - ano, dieta isolada 18 ocorrências/ 1000 doentes - ano ($p=0,01$)
- Quando a metformina é utilizada como terapêutica de segunda linha, em associação com uma sulfonilureia, os benefícios relativos ao resultado clínico não foram demonstrados.

Na diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em doentes seleccionados, mas os benefícios clínicos desta combinação não foram formalmente estabelecidos.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após uma dose oral de metformina, a T_{max} é atingida em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de metformina é de aproximadamente 50-60 % em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fracção não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30 %.

Após administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear.

Nas doses e esquemas de dosagem normais de metformina, as concentrações plasmáticas em “steady-state” são atingidas no prazo de 24 a 48 horas e são geralmente inferiores a 1 $\mu\text{g/ml}$. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) não excederam 4 $\mu\text{g/ml}$, mesmo com as doses mais elevadas.

A ingestão de alimentos reduz a extensão e retarda ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, observou-se uma concentração plasmática máxima 40 % menor, uma redução de 25 % na AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos no tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Desconhece-se a importância clínica destas reduções.

Distribuição:

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é mais baixo do que o pico plasmático e verifica-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio situou-se entre 63-276 L

Metabolismo:

A metformina é excretada na urina, sob a forma inalterada. Não foram identificados quaisquer metabolitos em seres humanos.

Eliminação:

A eliminação renal da metformina é $> 400 \text{ ml/min}$, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semi-vida de eliminação terminal aparente é de, aproximadamente, 6,5 horas.

No caso de alteração da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a semi-vida de eliminação é prolongada, o que dá origem a níveis mais elevados de metformina no plasma.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não evidenciaram qualquer risco especial para o ser humano, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade na reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Povidone K 30
estearato de magnésio

revestimento:

Hipromelose

6.2. Incompatibilidades

Não se aplica

6.3. Prazo de validade

5 anos

6.4. Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

6.6. Instruções de utilização, manipulação e descarte

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

10. DATA DE REVISÃO DESTE TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg, comprimidos revestidos.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido contém 850 mg de cloridrato de metformina, correspondendo a 662,9 mg de metformina base

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos, sobretudo doentes com excesso de peso, nos quais um tratamento à base de dieta e exercício físico não seja capaz, só por si, de proporcionar um controlo glicémico adequado. GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON pode ser utilizado como terapêutica única ou em associação com outros agentes anti-diabéticos orais, ou com insulina.

Observou-se uma redução das complicações diabéticas em doentes com diabetes tipo 2 e com excesso de peso, tratados com metformina como terapêutica de primeira linha, após o insucesso das medidas dietéticas (ver 5.1. Propriedades farmacodinâmicas).

4.2. Posologia e modo de administração

Em monoterapia e em associação com outros fármacos antidiabéticos orais

- A dose inicial habitual é de um comprimido 2 ou 3 vezes por dia, administrado durante ou após as refeições.
Ao fim de 10 a 15 dias, a dose deverá ser ajustada com base nos valores da glicémia. Um aumento ligeiro da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.
A dose máxima recomendada de metformina é de 3 g por dia.
- Caso se proceda à substituição de outro anti-diabético oral: suspender o tratamento com o outro anti-diabético e iniciar o tratamento com metformina na dose acima indicada.

Associação com insulina

Metformina e insulina podem ser utilizadas em terapêutica associada, no sentido de se obter um melhor controlo da glicémia. A metformina é administrada na dose inicial habitual de um comprimido, 2 a 3 vezes por dia, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicémia.

Idosos: devido a uma potencial diminuição da função renal em indivíduos idosos, a dose de metformina deverá ser ajustada com base na mesma. Torna-se necessário, por isso, uma determinação regular da função renal (ver secção 4.4).

Crianças: Na ausência de dados, GLUCOPHAGE / GLUCOPHAGE FORTE / DIANBEN / RISIDON não deverá ser utilizado em crianças.

4.3. Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer dos excipientes.
- Acidocetose diabética, pré-coma diabético.
- Insuficiência ou disfunção renal (níveis de creatinina sérica > 135 µmol/l no homem e > 110 µmol/l na mulher).
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como:
 - desidratação,
 - infecção grave,
 - choque,
- administração intravascular de meios de contraste à base de iodo (ver 4.4, Advertências e precauções especiais de utilização).
- Doença grave ou crónica susceptível de provocar hipoxemia tecidual, como:
 - insuficiência cardíaca ou respiratória,
 - enfarte de miocárdio recente,
 - choque
- Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo
- Aleitamento.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Acidose láctica

A acidose láctica é rara, mas de carácter grave (elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato), complicação metabólica que pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram descritos casos de acidose láctica em doentes submetidos a tratamento com metformina, designadamente em doentes diabéticos com insuficiência renal significativa. A incidência de acidose láctica pode, e deve, ser reduzida, determinando-se igualmente outros factores de risco associados, tais como a diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática e qualquer condição associada a hipoxemia.

Diagnóstico

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguida de coma. Os resultados das análises laboratoriais revelam uma descida no pH sanguíneo, níveis de lactato no plasma acima de 5 mmol/l, um aumento do “gap” aniónico e da relação lactato/piruvato. Caso se suspeite de acidose metabólica, a administração de metformina deverá ser suspensa e o doente imediatamente hospitalizado (ver secção 4.9).

Função renal:

Dado que a metformina é excretada pelo rim, deverão ser determinados os níveis de creatinina sérica antes de se dar início ao tratamento e procedendo-se regularmente à sua determinação:

- * pelo menos anualmente, em doentes com função renal normal,
- * pelo menos duas a quatro vezes ao ano, em doentes com níveis de creatinina sérica no limite superior da normalidade e em doentes idosos.

Uma diminuição da função renal nos idosos é frequente e assintomática. Dever-se-á ter especial cuidado em situações nas quais a função renal possa ser afectada, tais como, por exemplo, ao iniciar um tratamento com anti-hipertensores ou diuréticos e no início de uma terapêutica com um anti-inflamatório não esteróide.

Administração de um meio de contraste iodado

Uma vez que a administração intravascular de meios de contraste iodados em exames radiológicos pode conduzir a insuficiência renal, a metformina deverá ser interrompida antes ou na altura do exame, só podendo ser reiniciada após 48 horas da realização do mesmo e depois de a nova avaliação da função renal se revelar normal.

Cirurgia

O cloridrato de metformina deverá ser interrompido 48 horas antes de uma cirurgia electiva com anestesia geral, não devendo ser normalmente retomado antes de 48 horas após a intervenção.

Outras precauções:

- Todos os doentes deverão prosseguir a sua dieta com uma distribuição regular do consumo de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso deverão continuar a sua dieta com restrição calórica.
- As análises laboratoriais habituais para controlo da diabetes deverão ser realizadas regularmente.
- A metformina, utilizada isoladamente, nunca causa hipoglicémia, embora se recomende precaução ao utilizá-la em associação com insulina ou sulfonilureias.

4.5. Interações medicamentosas e outras**Combinações não aconselhadas****Álcool**

Aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de:

- jejum ou mal nutrição,
- insuficiência hepática.

É de evitar o consumo de álcool e medicamentos contendo álcool.

Meios de contraste iodados

A administração intravascular de meios de contraste iodados pode conduzir a insuficiência renal, o que resultará na acumulação de metformina e no risco de acidose láctica.

A metformina deverá ser interrompida antes de, ou na altura, do exame, não devendo ser reiniciada senão 48 horas após a realização do mesmo, e apenas quando a função renal tiver sido reavaliada e considerada normal.

Associações que requerem precauções de utilização

Glucocorticóides (via sistémica e local), beta-2-agonistas e diuréticos possuem actividade hiperglicémica intrínseca. O doente deverá ser informado e submetido a um controlo mais frequente da glicémia, especialmente durante o início do tratamento. Se necessário, dever-se-á ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com o outro medicamento, após a sua interrupção.

Os *inibidores ECA* podem provocar uma redução nos níveis de glicose no sangue. Se necessário, ajustar a dose do antidiabético durante o tratamento com o outro medicamento, após a sua interrupção.

4.6. Gravidez e aleitamento

Até ao momento não se dispõe de quaisquer dados epidemiológicos relevantes. Os estudos realizados em animais não indicam quaisquer efeitos prejudiciais com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver também a secção 5.3).

Quando a doente tencionar engravidar e durante a gravidez, a diabetes não deve ser tratada com metformina, mas dever-se-á utilizar insulina para manter os níveis de glicémia o mais próximo possível dos valores normais, por forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais de glicémia.

Em ratos fêmeas em fase de aleitamento foi observado que a metformina é excretada no leite. Não se dispõe de dados semelhantes ao nível do ser humano, pelo que a decisão de interromper o aleitamento ou o tratamento com metformina, deverá ser tomada considerando a importância do fármaco para a mãe.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A monoterapia com GLUCOPHAGE / GLUCOPHAGE FORTE / DIANBEN / RISIDON não provoca hipoglicémia e, por isso, não tem qualquer efeito sobre a capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

No entanto, os doentes deverão ser alertados para o risco de hipoglicémia, no caso de utilizarem metformina em associação com outros antidiabéticos (sulfonilureias, insulina, repaglinide).

4.8. Efeitos indesejáveis

- Sintomas gastrointestinais tais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite (>10 %) são muito comuns: estes verificam-se com maior frequência durante o início do tratamento e desaparecem espontaneamente, na maioria dos casos. A fim de evitar estes sintomas gastrointestinais, recomenda-se a administração de metformina em 2 ou 3 doses diárias, durante ou após as refeições. Um aumento gradual da dose pode igualmente melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.
- O sabor metálico (3 %) é um efeito comum
- Em alguns indivíduos hipersensíveis foi descrito eritema ligeiro. A incidência de tais efeitos é considerada como muito rara (<0,01 %)
- Uma redução na absorção de vitamina B12, com redução dos níveis séricos, foi observada em doentes em tratamento a longo prazo com metformina, não parecendo geralmente apresentar qualquer significado clínico (<0,01 %).
- A acidose láctica (0,03 casos/ 1000 doentes - ano) é muito rara (ver 4.4., Advertências e precauções especiais de utilização).

4.9. Sobredosagem

Não se observou hipoglicémia com doses de metformina até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica em tais circunstâncias. Uma sobredosagem elevada ou os riscos concomitantes da utilização da metformina podem conduzir a acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica que deve ser tratada a nível hospitalar. O método mais eficaz para eliminar o lactato e a metformina é a hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

ANTIDIABÉTICOS ORAIS

(A10BA02: Tracto gastrointestinal e metabolismo)

A metformina é um biguanida com efeitos anti-hiperglicémicos que permite reduzir a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e, por isso, não produz hipoglicemia.

A metformina pode actuar através de 3 mecanismos:

(1) redução da produção de glicose hepática por inibição 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 a nível intestinal.

A metformina estimula a síntese de glicogénio intracelular, actuando ao nível da glicogénio-sintetase. A metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose na membrana (GLUT).

No ser humano, independentemente da sua acção sobre a glicémia, a metformina exerce efeitos favoráveis sobre o metabolismo lipídico. Tal efeito foi demonstrado para doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, a médio e a longo prazo: a metformina reduz o colesterol total, o colesterol LDL e os níveis de triglicéridos.

Eficácia clínica:

O estudo prospectivo aleatório (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo do controlo intensivo da glicose sanguínea, na diabetes tipo 2.

A análise dos resultados em doentes com excesso de peso tratados com metformina após o insucesso de uma dieta alimentar em isolado, revelou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes, no grupo sob metformina (29,8 ocorrências/ 1000 doentes – ano) em comparação com o grupo sob dieta isolada (43,3 ocorrências/ 1000 doentes – ano), $p=0,0023$, e os grupos de monoterapêutica de insulina e sulfonilureia combinada (40,1 ocorrências/ 1000 doentes - ano), $p=0,0034$.
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 ocorrências/1000 doentes - ano, dieta isolada 12,7 ocorrências/ 1000 doentes - ano, $p=0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 ocorrências/ 1000 doentes - ano em comparação com os grupos sob dieta isolada 20,6 ocorrências/ 1000 doentes - ano ($p=0,011$), e os grupos de monoterapêutica de insulina e sulfonilureia combinada 18,9 ocorrências/ 1000 doentes - ano ($p=0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte de miocárdio: metformina 11 ocorrências/ 1000 doentes - ano, dieta isolada 18 ocorrências/ 1000 doentes - ano ($p=0,01$)

Quando a metformina é utilizada como terapêutica de segunda linha, em associação com uma sulfonilureia, os benefícios relativos ao resultado clínico não foram demonstrados.

Na diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em doentes seleccionados, mas os benefícios clínicos desta combinação não foram formalmente estabelecidos.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após uma dose oral de metformina, a T_{max} é atingida em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de metformina é de aproximadamente 50-60 % em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fracção não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30 %.

Após administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear.

Nas doses e esquemas de dosagem normais de metformina, as concentrações plasmáticas em “steady-state” são atingidas no prazo de 24 a 48 horas e são geralmente inferiores a 1 $\mu\text{g/ml}$. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) não excederam 4 $\mu\text{g/ml}$, mesmo com as doses mais elevadas.

A ingestão de alimentos reduz a extensão e retarda ligeiramente a absorção da metformina. Após administração de uma dose de 850 mg, observou-se uma concentração plasmática máxima 40 % menor, uma redução de 25 % na AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos no tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Desconhece-se a importância clínica destas reduções.

Distribuição:

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribuí-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é mais baixo do que o pico plasmático e verifica-se aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio situou-se entre 63-276 L.

Metabolismo:

A metformina é excretada na urina, sob a forma inalterada. Não foram identificados quaisquer metabolitos em seres humanos.

Eliminação:

A eliminação renal da metformina é $> 400 \text{ ml/min}$, o que indica que a metformina é eliminada por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semi-vida de eliminação terminal aparente é de, aproximadamente, 6,5 horas.

No caso de alteração da função renal, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a semi-vida de eliminação é prolongada, o que dá origem a níveis mais elevados de metformina no plasma.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não evidenciaram qualquer risco especial para o ser humano, com base nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade na reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Povidone K 30

estearato de magnésio

revestimento:

Hipromelose

6.2. Incompatibilidades

Não se aplica

6.3. Prazo de validade

5 anos

6.4. Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

6.6. Instruções de utilização, manipulação e descarte

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO / RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

10. DATA DE REVISÃO DESTE TEXTO