

1. Nome do medicamento

Metformin Tablets BP 1000 mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Metformina 1000mg

Excipientes: Ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos

Comprimidos circulares brancos, biconvexos, revestidos por película e lisos em ambos os lados.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2, particularmente em pacientes com excesso de peso, quando o manejo dietético e o exercício por si só não resultam em controle glicêmico adequado.

- Em adultos, a metformina pode ser usada como monoterapia ou em combinação com outros agentes antidiabéticos orais ou com insulina.
- Em crianças a partir dos 10 anos de idade e adolescentes, a Metformina pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com insulina.

Foi demonstrada uma redução das complicações diabéticas em doentes adultos diabéticos tipo 2 com excesso de peso tratados com metformina como terapêutica de primeira linha após falha da dieta (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos com função renal normal (TFG \geq 90 mL/min)

Monoterapia e combinação com outros agentes antidiabéticos orais:

Metformina comprimidos 500 mg e Metformina comprimidos 850 mg

A dose inicial usual é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina 2 ou 3 vezes ao dia administrado durante ou após as refeições. Após 10 a 15 dias, a dose deve ser ajustada com base nas medições de glicose no sangue. Um aumento lento da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

A dose máxima recomendada de cloridrato de metformina é de 3 g por dia, dividida em 3 doses.

Para pacientes que tomam altas doses de cloridrato de metformina (2 a 3 g por dia), dois comprimidos de metformina 500 mg podem ser substituídos por metformina 1000 mg. A dose diária máxima recomendada é de 3 g de cloridrato de metformina dividida em 3 doses diárias.

Se a transferência de outro antidiabético oral for pretendida: descontinuar o outro agente e iniciar metformina na dose indicada acima.

Combinação com insulina:

A metformina e a insulina podem ser usadas em terapia combinada para obter um melhor controle da glicose no sangue. O cloridrato de metformina é administrado na dose inicial usual de 500 mg ou 850 mg 2 ou 3 vezes ao dia, enquanto a dosagem de insulina é ajustada com base nas medições de glicose no sangue.

Idosos:

Devido ao potencial de diminuição da função renal em idosos, a dosagem de metformina deve ser ajustada com base na função renal. É necessária uma avaliação regular da função renal (ver secção 4.4).

Insuficiência renal:

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, posteriormente, pelo menos todos os anos. Em pacientes com risco aumentado de comprometimento adicional da função renal e em idosos, a função renal deve ser avaliada com mais frequência, por exemplo, a cada 3-6 meses.

TFGml/min	Dose diária máxima total (a ser dividida em 2-3 doses diárias)	Considerar
60-89	3000mg	A redução da dose pode ser considerada em relação ao declínio da função renal.
45-59	2000mg	Os factores que podem aumentar o risco de acidose por lactato (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar o início de metformina. A dose inicial é, no máximo, metade da dose máxima.
30-44	1000mg	
< 30	-	A metformina é contraindicada.

Crianças e adolescentes:**População pediátrica**

Monoterapia e combinação com insulina

- A metformina pode ser utilizada em crianças a partir dos 10 anos de idade e adolescentes.
- A dose inicial usual é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina uma vez ao dia, administrado durante ou após as refeições.

Após 10 a 15 dias, a dose deve ser ajustada com base nas medições de glicose no sangue. Um aumento lento da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal. A dose máxima recomendada de cloridrato de metformina é de 2 g por dia, dividida em 2 ou 3 doses.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à metformina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (como acidose láctica, cetoacidose diabética).
- Pré-coma diabético.
- Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min).
- Condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infecção grave, choque.
- Doença que pode causar hipóxia tecidual (especialmente doença aguda ou agravamento de doença crônica), como: insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, infarto do miocárdio recente, choque.
- Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Acidose láctica:

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas grave (alta mortalidade na ausência de tratamento imediato), ocorre mais frequentemente na piora aguda da função renal ou doença cardiorrespiratória ou sepse. O acúmulo de metformina ocorre na piora aguda da função renal e aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou ingestão reduzida de líquidos), a metformina deve ser descontinuada temporariamente e o contacto com um profissional de saúde é recomendado.

Medicamentos que podem prejudicar agudamente a função renal (como anti-hipertensivos, diuréticos e AINEs) devem ser iniciados com cautela em pacientes tratados com metformina. Outros factores de risco para acidose láctica são o consumo excessivo de álcool; insuficiência hepática, diabetes inadequadamente controlada, cetose, jejum prolongado e qualquer condição associada a hipóxia, bem como a utilização concomitante de medicamentos que possam causar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Pacientes e/ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica. A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, câibras musculares, dor abdominal, astenia e hipotermia seguida de coma. Em caso de suspeita de sintomas, o paciente deve parar de tomar metformina e procurar atendimento médico imediato. Os achados laboratoriais diagnósticos são pH sanguíneo diminuído ($< 7,35$), níveis plasmáticos de lactato aumentados (5 mmol/l) e um hiato aniônico e razão lactato/piruvato aumentados.

Função renal:

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e depois regularmente, ver secção 4.2 A metformina está contraindicada em doentes com TFG $< 30 \text{ ml/min}$ e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal, ver secção 4.3.

Função cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca correm maior risco de hipóxia e insuficiência renal. Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, a metformina pode ser usada com monitoramento regular da função cardíaca e renal.

Para doentes com insuficiência cardíaca aguda e instável, a metformina está contraindicada (ver secção 4.3).

Administração de meios de contraste iodados:

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode levar a nefropatia induzida por contraste, resultando em acúmulo de metformina e aumento do risco de acidose por lactato. A metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento de imagem e não deve ser restabelecida até pelo menos 48 horas após, desde que a função renal tenha sido avaliada e demonstrada estabilidade (ver secções 4.2 e 4.5).

Cirurgia:

A metformina deve ser descontinuada no momento da cirurgia sob anestesia geral, raquidiana ou epidural. A terapia não pode ser reiniciada antes de 48 horas após a cirurgia ou reinício da nutrição oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

População pediátrica:

O diagnóstico de *diabetes mellitus* tipo 2 deve ser confirmado antes do início do tratamento com metformina.

Nenhum efeito da metformina no crescimento e puberdade foi detectado durante estudos clínicos controlados com duração de um ano, mas não há dados de longo prazo sobre esses pontos específicos. Portanto, é recomendado um acompanhamento cuidadoso do efeito da metformina nesses parâmetros em crianças tratadas com metformina, especialmente crianças pré-púberes.

Crianças de 10 a 12 anos:

Apenas 15 indivíduos com idade entre 10 e 12 anos foram incluídos nos estudos clínicos controlados realizados em crianças e adolescentes. Embora a eficácia e segurança da metformina nestas crianças não difiram da eficácia e segurança em crianças mais velhas

e adolescentes, recomenda-se precaução especial ao prescrever a crianças com idades compreendidas entre os 10 e os 12 anos.

Outras precauções:

Todos os pacientes devem continuar sua dieta com uma distribuição regular da ingestão de carboidratos durante o dia. Pacientes com excesso de peso devem continuar sua dieta com restrição energética.

Os exames laboratoriais usuais para monitoramento do diabetes devem ser realizados regularmente.

A metformina sozinha não causa hipoglicemia, mas recomenda-se cautela quando usada em combinação com insulina ou outros antidiabéticos orais (por exemplo, sulfonilureias ou meglitinidas).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso concomitante não recomendado:

Álcool:

A intoxicação por álcool está associada a um risco aumentado de acidose láctica, particularmente em caso de desnutrição em jejum ou insuficiência hepática.

Agentes de contraste iodados

A metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do teste e não deve ser reiniciada até pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Combinações que requerem precauções de uso:

Alguns medicamentos podem afectar adversamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica, por ex. AINEs, incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase (COX) II, inibidores da ECA, antagonistas dos receptores da angiotensina II e diuréticos, especialmente diuréticos de alça. Ao iniciar ou usar esses produtos em combinação com a metformina, é necessário monitorar cuidadosamente a função renal.

Medicamentos com actividade hiperglicêmica intrínseca [por exemplo, glicocorticóides (vias sistêmicas e locais) e simpaticomiméticos]:

Pode ser necessária uma monitorização mais frequente da glicemia, especialmente no início do tratamento. Se necessário, ajuste a dose de metformina durante a terapia com o respectivo medicamento e após sua descontinuação.

Transportadores de catiões orgânicos (OCT)

A metformina é um substrato de ambos os transportadores OCT1 e OCT2.

A coadministração de metformina com

- Os inibidores de OCT1 (como o verapamil) podem reduzir a eficácia da metformina.
- Indutores de OCT1 (como rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina.
- Inibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprima, vandetanibe, isavuconazol) podem diminuir a eliminação renal de metformina e, assim, levar a um aumento na concentração plasmática de metformina.
- Os inibidores de OCT1 e OCT2 (como crizotinibe, olaparibe) podem alterar a eficácia e a eliminação renal da metformina.

Portanto, recomenda-se cautela, especialmente em pacientes com insuficiência renal, quando esses medicamentos são coadministrados com metformina, pois a concentração plasmática de metformina pode aumentar. Se necessário, o ajuste da dose de

metformina pode ser considerado, pois os inibidores/indutores de OCT podem alterar a eficácia da metformina.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

O diabetes não controlado durante a gravidez (gestacional ou permanente) está associado ao aumento do risco de anomalias congênitas e mortalidade perinatal.

Uma quantidade limitada de dados do uso de metformina em mulheres grávidas não indica um risco aumentado de anomalias congênitas. Os estudos em animais não indicam efeitos nocivos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Quando a paciente planeja engravidar e durante a gravidez, recomenda-se que o diabetes não seja tratado com metformina, mas com insulina para manter os níveis de glicose no sangue o mais próximo possível do normal, para reduzir o risco de malformações do feto.

Amamentação

A metformina é excretada no leite materno humano. Não foram observados efeitos adversos em recém-nascidos/lactentes amamentados. No entanto, como apenas dados limitados estão disponíveis, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. A decisão de interromper a amamentação deve ser tomada, levando em consideração o benefício da amamentação e o risco potencial de efeitos adversos na criança.

Fertilidade

A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afectada pela metformina quando administrada em doses tão altas quanto 600 mg/kg/dia, que é aproximadamente três

vezes a dose diária humana máxima recomendada com base em comparações da área de superfície corporal.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A monoterapia com metformina não causa hipoglicemia e, portanto, não tem efeito sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas.

No entanto, os pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é usada em combinação com outros agentes antidiabéticos (por exemplo, sulfonilureias, insulina ou meglitinidas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante o início do tratamento, as reacções adversas mais comuns são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite que desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Para preveni-los, recomenda-se tomar metformina em 2 ou 3 doses diárias e aumentar lentamente as doses.

As seguintes reacções adversas podem ocorrer durante o tratamento com metformina.

As frequências são definidas da seguinte forma:

muito comum: $\geq 1/10$; comum $\geq 1/100$, $< 1/10$; incomum $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raro $< 1/10.000$.

Dentro de cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Distúrbios do metabolismo e da nutrição:

Muito raro:

- Acidose láctica (ver secção 4.4).

- Diminuição da absorção de vitamina B12 com diminuição dos níveis séricos durante o uso prolongado de metformina. A consideração de tal etiologia é recomendada se um paciente apresentar anemia megaloblástica.

Distúrbios do sistema nervoso:

Comum: Perturbação do paladar

Problemas gastrointestinais:

Muito frequentes: Doenças gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite. Estes efeitos indesejáveis ocorrem mais frequentemente durante o início da terapêutica e desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Para evitá-los, recomenda-se que a metformina seja tomada em 2 ou 3 doses diárias durante ou após as refeições. Um aumento lento da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Distúrbios hepatobiliares:

Muito raros: Relatos isolados de anormalidades nos testes de função hepática ou hepatite que se resolveram com a descontinuação da metformina.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:

Muito raros: reacções cutâneas como eritema, prurido, urticária

População pediátrica

Em dados publicados e pós-comercialização e em estudos clínicos controlados em uma população pediátrica limitada de 10 a 16 anos tratada durante 1 ano, a notificação de eventos adversos foi semelhante em natureza e gravidade à relatada em adultos.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a aprovação é de grande importância. Ele permite o monitoramento contínuo da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas

de reacções adversas através do Yellow Card Scheme em www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store

4.9 Sobredosagem

Hipoglicemia não foi observada com doses de cloridrato de metformina de até 85 g, embora acidose láctica tenha ocorrido nessas circunstâncias. A sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem conduzir a acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada no hospital. O método mais eficaz para remover o lactato e a metformina é a hemodiálise.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para baixar a glicose no sangue. Biguanidas; Código ATC: **A10BA02**

Mecanismo de acção

A metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicêmicos, reduzindo a glicose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina e, portanto, não produz hipoglicemia.

A metformina pode actuar através de 3 mecanismos:

1. Redução da produção hepática de glicose por inibição da gliconeogênese e glicogenólise.
2. No músculo, aumentando a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização periférica de glicose, e
3. Retardo da absorção intestinal de glicose.

A metformina estimula a síntese intracelular de glicogênio agindo na glicogênio sintase.

A metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de glicose de membrana (GLUTs) conhecidos até o momento.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, o uso de metformina foi associado a um peso corporal estável ou a uma perda de peso modesta.

Em humanos, independentemente de sua ação na glicemia, a metformina tem efeitos favoráveis no metabolismo lipídico. Isto foi demonstrado em doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, de médio ou longo prazo: a metformina reduz os níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides.

Eficácia clínica:

O estudo prospectivo randomizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controle intensivo da glicemia em pacientes adultos com diabetes tipo 2.

A análise dos resultados para pacientes com excesso de peso tratados com metformina após falha da dieta isolada mostrou:

- Uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-ano) *versus* dieta isolada (43,3 eventos/1.000 pacientes-ano), $p = 0,0023$, e *versus* a combinação de sulfonilureia e grupos de monoterapia com insulina (40,1 eventos/1.000 pacientes-ano), $p=0,0034$;
- Redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 12,7 eventos/1.000 pacientes-ano, $p=0,017$;

- Uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade geral: metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-ano versus dieta isolada 20,6 eventos/1.000 pacientes-ano ($p=0,011$), e *versus* os grupos combinados de sulfonilureia e insulina em monoterapia 18,9 eventos/1.000 pacientes -anos ($p=0,021$);
- Redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 18 eventos/1.000 pacientes-ano ($p=0,01$).

O benefício em relação ao resultado clínico não foi demonstrado para a metformina usada como terapia de segunda linha, em combinação com uma sulfonilureia.

No diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina tem sido usada em pacientes selecionados, mas o benefício clínico dessa combinação não foi formalmente estabelecido.

População pediátrica

Estudos clínicos controlados em uma população pediátrica limitada de 10 a 16 anos tratada durante 1 ano demonstraram uma resposta semelhante no controle glicêmico à observada em adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após uma dose oral de comprimido de cloridrato de metformina, a concentração plasmática máxima (C_{max}) é atingida em aproximadamente 2,5 horas (t_{max}). A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de cloridrato de metformina de 500 mg ou 850 mg é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%.

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

Nas doses e esquemas de dosagem recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são atingidas dentro de 24 a 48 horas e são geralmente inferiores a 1 micrograma/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) não excederam 5 microgramas/ml, mesmo em doses máximas.

Os alimentos diminuem a extensão e atrasam ligeiramente a absorção da metformina. Após a administração oral de um comprimido de 850 mg, observou-se uma concentração plasmática de pico 40% menor, uma diminuição de 25% na AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos do tempo até a concentração plasmática máxima. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

Distribuição:

A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante. A metformina se divide em eritrócitos. O pico sanguíneo é menor que o pico plasmático e aparece aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos provavelmente representam um compartimento secundário de distribuição. O volume médio de distribuição (V_d) variou entre 63-276 l.

Metabolismo:

A metformina é excretada inalterada na urina. Nenhum metabólito foi identificado em humanos.

Eliminação:

A depuração renal da 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 horas.

Quando a função renal está comprometida, a depuração renal é diminuída em proporção à da creatinina e, portanto, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando ao aumento dos níveis de metformina no plasma.

Características em um grupo específico de pacientes

Insuficiência renal

Os dados disponíveis em pessoas com insuficiência renal moderada são escassos e nenhuma estimativa confiável da exposição sistêmica à metformina neste subgrupo pode ser feita em comparação com pessoas com função renal normal. Assim, o ajuste da dose deve basear-se na eficácia/tolerabilidade clínica (ver secção 4.2).

População pediátrica

Estudo de dose única: Após doses únicas de cloridrato de metformina 500 mg, os pacientes pediátricos mostraram um perfil farmacocinético semelhante ao observado em adultos saudáveis.

Estudo de dose múltipla: Os dados são restritos a um estudo. Após doses repetidas de 500 mg duas vezes ao dia por 7 dias em pacientes pediátricos, a concentração plasmática máxima (C_{max}) e a exposição sistêmica (AUC_{0-t}) foram reduzidas em aproximadamente 33% e 40%, respectivamente, em comparação com adultos diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg duas vezes ao dia por 14 dias. Como a dose é titulada individualmente com base no controle glicêmico, isso tem relevância clínica limitada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista de excipientes

Povidona BP (K-30)
Celulose Microcristalina BP
Cruz Carmelose Sódica BP
Estearato de Magnésio BP
Sílica Coloidal Anidra BP
Instacoat universal Branco [A05R03281]

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C
Proteger da luz directa e da umidade
Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

Os comprimidos de Metformina 1000 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisteres.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA
Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

ND

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

ND

10. Data da revisão do texto