

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Metformin Denk 500
Metformin Denk 850
Metformin Denk 1000

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância activa: cloridrato de metformina

Metformin Denk 500

Cada comprimido revestido por película contém 500 mg de cloridrato de metformina, equivalentes a 390 mg de metformina.

Excipiente com efeito conhecido: cada comprimido revestido por película contém 7,04 mg de lactose mono-hidratada.

Metformin Denk 850

Cada comprimido revestido por película contém 850 mg de cloridrato de metformina, equivalentes a 662,8 mg de metformina.

Metformin Denk 1000

Cada comprimido revestido por película contém 1.000 mg de cloridrato de metformina, equivalentes a 780 mg de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Metformin Denk 500

Comprimidos revestidos por película, brancos, redondos, biconvexos, sem ranhura.

Metformin Denk 850

Comprimidos revestidos por película, brancos, oblongos, com uma ranhura de quebra profunda num lado e uma ranhura do outro.

A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.

Metformin Denk 1000

Comprimidos revestidos por película, brancos, oblongos, com uma ranhura de quebra profunda num lado e uma ranhura do outro.

Os comprimidos revestidos por película podem ser divididos em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da diabetes mellitus tipo 2, especialmente em doentes com excesso de peso, quando o controlo da alimentação e o exercício físico não resultam no controlo glicémico adequado.

- Em adultos, a metformina pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com outros fármacos 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.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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

Em monoterapia e em associação com outros fármacos antidiabéticos orais

A dose inicial habitual é de 500 ou 850 mg de cloridrato de metformina 2 ou 3 vezes por dia, administrados durante ou após as refeições.

Após 10 a 15 dias, a dose deve ser ajustada com base nos valores da glicemia. Um aumento gradual da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Em doentes a tomar doses elevadas de cloridrato de metformina (até 2 g ou 3 g por dia), pode ser administrado 1 comprimido revestido por película contendo 1.000 mg de cloridrato de metformina em vez de 2 comprimidos revestidos por película contendo 500 mg de cloridrato de metformina.

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

No caso de substituição de outro antidiabético oral: suspender o outro antidiabético e iniciar o tratamento com metformina na dose acima indicada.

Associação com insulina

A metformina e a insulina podem ser utilizadas em associação, no sentido de se obter um melhor controlo da glicemia. O cloridrato de metformina é administrado na dose inicial habitual de 500 ou 850 mg, 2 ou 3 vezes por dia, enquanto a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia.

Idosos

Devido à potencial diminuição da função renal em doentes idosos, a dose de metformina deverá ser ajustada com base na função renal. Torna-se necessária uma avaliação regular da função renal (ver secção 4.4).

Compromisso renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de progressão do compromisso renal e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3 – 6 meses.

TFG ml/min	Dose diária máxima total (a dividir em 2 a 3 doses diárias)	Considerações adicionais
60-89	3.000 mg	A redução da dose deve ser considerada em caso de agravamento da função renal.
45-59	2.000 mg	Os factores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina. A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.
30-44	1.000 mg	
<30	=	A metformina é contra-indicada.

População pediátrica

Em monoterapia e em associação com insulina

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

Após 10 a 15 dias, a dose deve ser ajustada com base nos níveis da glicemia. Um aumento gradual da dose pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal. A dose máxima recomendada de cloridrato de metformina é de 2 g por dia, em 2 ou 3 doses divididas.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à metformina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou 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 provocar hipoxia tecidual (sobretudo doença aguda ou agravamento de doença crónica), tal como: insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque
- Insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, porém grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vómitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que podem comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução em doentes tratados com metformina. Outros factores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, insuficiência hepática, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipoxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (<7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, daí para a frente, com regularidade (ver secção 4.2). A metformina é contra-indicada em doentes com TFG <30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal (ver secção 4.3).

Função cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca apresentam um maior risco de hipoxia e insuficiência renal. Nos doentes com insuficiência cardíaca crónica estável, a metformina pode ser utilizada com uma monitorização regular da função cardíaca e renal.

A metformina é contra-indicada em doentes com insuficiência cardíaca aguda e instável (ver secção 4.3).

Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e no aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.5).

Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só pode ser reiniciada pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via 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 de se iniciar o tratamento com metformina.

Durante estudos clínicos controlados, com a duração de um ano, não foram detectados efeitos da metformina no crescimento e na puberdade, não havendo contudo informação de longo prazo disponível sobre esses pontos específicos. Por isso, recomenda-se um seguimento cuidadoso do efeito da metformina nestes parâmetros em crianças, especialmente na pré-puberdade, tratadas com metformina.

Crianças com idades compreendidas entre os 10 e 12 anos

Apenas 15 indivíduos com idades compreendidas entre os 10 e 12 anos foram incluídos nos estudos clínicos controlados conduzidos em crianças e adolescentes. Embora a eficácia e segurança da metformina nestas crianças não diferissem da eficácia e segurança em crianças mais velhas e

adolescentes, recomenda-se um cuidado especial na prescrição de metformina a crianças com idades compreendidas entre os 10 e 12 anos.

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 de restrição calórica.

As análises laboratoriais habituais para controlo da diabetes deverão ser realizadas regularmente.

A metformina utilizada isoladamente não causa hipoglicemia, embora se recomende precaução ao utilizá-la em associação com insulina ou com outros antidiabéticos orais (p. ex., sulfonilureias ou meglitinidas).

Metformin Denk 500 contém lactose

Os doentes com problemas hereditários graves de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Utilização concomitante não recomendada

Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

Agentes de contraste iodados

A utilização de metformina tem de ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável (ver secções 4.2 e 4.4).

Associações que requerem precauções de utilização

Alguns medicamentos podem afectar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica, p. ex., AINEs, incluindo inibidores selectivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do receptor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam esses medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

Medicamentos com actividade hiperglicémica intrínseca (p. ex., glucocorticóides (via sistémica e local) e simpaticomiméticos)

Pode ser necessária uma monitorização mais frequente da glicemia, especialmente durante o início do tratamento. Se necessário, dever-se-á ajustar a dose de metformina durante o tratamento com o respectivo medicamento e após a sua interrupção.

Transportadores de catiões orgânicos (OCT)

A metformina é um substrato dos transportadores OCT1 e OCT2.

A co-administração de metformina com:

- inibidores do OCT1 (tais como o verapamilo) pode reduzir a eficácia da metformina.
- indutores do OCT1 (tais como a rifampicina) pode aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina.
- inibidores do OCT2 (tais como a cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pode diminuir a eliminação renal da metformina e, assim, levar a um aumento da concentração plasmática da metformina.

- inibidores do OCT1 e do OCT2 (tais como o crizotinib, olaparib) pode alterar a eficácia e a eliminação renal da metformina.

Por conseguinte, é aconselhada cautela, especialmente em doentes com compromisso renal, quando estes medicamentos são co-administrados com a metformina, pois a concentração plasmática da metformina pode aumentar. Se necessário, poderá ser considerado um ajuste da dose de metformina, uma vez que os inibidores/indutores dos OCT podem alterar a eficácia da metformina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A diabetes não controlada durante a gravidez (gestacional ou permanente) está associada ao aumento do risco de malformações congénitas e mortalidade perinatal.

Os dados limitados da utilização de metformina em mulheres grávidas não indicam um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

Quando a doente planear engravidar e durante a gravidez, recomenda-se que a diabetes não seja tratada com metformina, mas sim com insulina, para manter os níveis de glicemia o mais próximo possível dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações do feto.

Amamentação

A metformina é excretada no leite materno humano. Não se observaram efeitos adversos nos recém-nascidos e bebés amamentados. Contudo, como os dados existentes são limitados, não se recomenda o aleitamento durante o tratamento com metformina. A decisão de interromper o aleitamento deve ser tomada considerando o benefício do aleitamento e o potencial risco de acontecimentos adversos para a criança.

Fertilidade

A fertilidade de ratos machos ou fêmeas não foi afectada pela metformina quando administrada em doses tão elevadas como 600 mg/kg/dia, o que corresponde a cerca de três vezes a dose diária máxima recomendada no ser humano, quando comparadas em termos de área de superfície corporal.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A monoterapia com metformina não provoca hipoglicemia e, por isso, não tem qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em associação com outros antidiabéticos (p. ex., sulfonilureias, insulina ou meglitinidas).

4.8 Efeitos indesejáveis

Durante o início do tratamento, as reacções adversas mais frequentes são náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite, que desaparecem espontaneamente na maioria dos casos. Como prevenção, recomenda-se a administração de metformina em 2 ou 3 doses diárias, aumentando lentamente a dose.

As reacções adversas abaixo referidas podem ocorrer durante o tratamento com metformina. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes: $\geq 1/10$; frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; muito raros: $< 1/10.000$.

As reacções adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raros: Acidose láctica (ver secção 4.4).

Diminuição da absorção de vitamina B12 com diminuição dos níveis séricos durante a utilização a longo prazo da metformina. A consideração desta etiologia é recomendada em doentes com anemia megaloblástica.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Alterações do paladar.

Afecções gastrointestinais

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

Afecções hepatobiliares

Muito raros: Relatos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite, que desaparecem após a interrupção da metformina.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: Reacções cutâneas, tais como eritema, prurido, urticária.

População pediátrica

Em publicações, em dados de pós-comercialização e em ensaios clínicos controlados numa população pediátrica limitada, com idades entre os 10-16 anos, tratada durante um ano, as reacções adversas notificadas foram similares, em natureza e gravidade, às notificadas em adultos.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do sistema nacional de notificação.

4.9 Sobredosagem

Não se observou hipoglicemia com doses de cloridrato de metformina até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica nessas circunstâncias. Uma sobredosagem elevada de metformina ou riscos concomitantes podem conduzir a acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica que tem de ser tratada a nível hospitalar. O método mais eficaz para eliminar o lactato e a metformina do corpo é a hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos hipoglicemiantes, excl. insulinas, biguanidas
Código ATC: A10BA02

Mecanismo de acção

A metformina é uma biguanida com efeito anti-hiperglicemiante 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:

- redução da produção de glicose hepática, por inibição da gliconeogénese e da glicogenólise;
- no músculo, aumentando a sensibilidade à insulina, melhorando a captação e a utilização de glicose periférica;
- 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 (GLUTs) conhecidos até à data.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, a utilização de metformina esteve associada a um peso corporal estável ou a uma ligeira perda de peso.

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

Eficácia clínica

O estudo prospectivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu os benefícios a longo prazo do controlo intensivo da glicemia em doentes adultos com diabetes tipo 2.

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

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo tratado com metformina (29,8 ocorrências/1.000 doentes-anos) versus o grupo em dieta isolada (43,3 ocorrências/1.000 doentes-anos), $p=0,0023$, e versus os grupos de monoterapia de insulina e sulfonilureia em associação com insulina (40,1 ocorrências/1.000 doentes-anos), $p=0,0034$.
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada com a diabetes: metformina 7,5 ocorrências/1.000 doentes-anos, dieta isolada 12,7 ocorrências/1.000 doentes-anos, $p=0,017$;
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 ocorrências/1.000 doentes-anos versus o grupo em dieta isolada 20,6 ocorrências/1.000 doentes-anos ($p=0,011$), e versus os grupos de monoterapia tratados com sulfonilureia associada a insulina 18,9 ocorrências/1.000 doentes-anos ($p=0,021$);
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: metformina 11 ocorrências/1.000 doentes-anos, dieta isolada 18 ocorrências/1.000 doentes-anos ($p=0,01$).

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

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

População pediátrica

Estudos clínicos controlados realizados numa população pediátrica limitada, com idades entre os 10 e 16 anos durante um ano, demonstraram uma resposta idêntica à observada nos adultos no controlo da glicemia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após uma dose oral de cloridrato de metformina, a concentração máxima (C_{max}) é atingida em cerca de 2,5 horas (t_{max}). A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 ou 850 mg de cloridrato 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 da metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção da metformina é não linear.

Nas doses e esquemas posológicos recomendados de metformina, as concentrações plasmáticas em estado estacionário são atingidas no prazo de 24 a 48 horas. Esta última é geralmente inferior a 1 µg/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C_{max}) não excederam os 5 µg/ml, mesmo com doses máximas.

A ingestão de alimentos reduz a quantidade de metformina absorvida e retarda ligeiramente a sua absorção. Após a administração de um comprimido 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 relevância clínica destes resultados.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina distribui-se pelos eritrócitos. A concentração máxima sanguínea é mais baixa do que a concentração máxima plasmática e verifica-se, aproximadamente, ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, muito provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio (V_d) situou-se entre 63 e 276 l.

Biotransformação

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

Eliminação

A depuração renal da metformina é >400 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.

Características em grupos específicos de doentes

Compromisso renal

Os dados disponíveis em doentes com insuficiência renal moderada são escassos e não pode ser feita qualquer estimativa fiável da exposição sistémica à metformina neste subgrupo quando comparado com indivíduos com função renal normal. Portanto, o ajuste da dose deve ser feito após considerações clínicas de eficácia/tolerabilidade (ver secção 4.2).

População pediátrica

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

Estudo de dose múltipla: os dados referem-se a um só estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias, em doentes pediátricos, a concentração plasmática máxima (C_{max}) e a exposição sistémica (AUC_{0-t}) foram reduzidas em, aproximadamente, 33% e 40%, respectivamente, comparativamente com adultos diabéticos tratados com doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Tendo em consideração que a dose é titulada individualmente e baseada no controlo da glicemia, isto é de relevância clínica limitada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Metformin Denk 500

Povidona K30, celulose microcristalina, estearato de magnésio [vegetal], hipromelose, lactose mono-hidratada, dióxido de titânio, macrogol 4000, talco

Metformin Denk 850 / Metformin Denk 1000

Hipromelose, povidona K25, estearato de magnésio [vegetal], macrogol 6000, dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Metformin Denk 850

5 anos

Metformin Denk 500 / Metformin Denk 1000

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a uma temperatura inferior a 30 °C. Proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo da embalagem

Metformin Denk 500

Embalagem blister de película de PVC/PVDC - folha de alumínio.
Apresentação: 30 e 100 comprimidos revestidos por película.

Metformin Denk 850

Embalagem blister de película de PVC - folha de alumínio.
Apresentação: 30 e 120 comprimidos revestidos por película.

Metformin Denk 1000

Embalagem blister de película de PVC - folha de alumínio.
Apresentação: 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais de eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

DENK PHARMA GmbH & Co. KG

Prinzregentenstr. 79
81675 München
Alemanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NA ALEMANHA

Metformin Denk 500: 38108.00.00
Metformin Denk 850: 46133.00.00
Metformin Denk 1000: 68253.00.00

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO NA ALEMANHA

Metformin Denk 500: 06.04.1998
Metformin Denk 850: 13.08.1999
Metformin Denk 1000: 19.03.2007

10. DATA DE REVISÃO DO TEXTO

03/2020

11. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.