



## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Minidiab 5 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de glipizida, como substância ativa.

Excipiente(s) com efeito conhecido:  
Lactose mono-hidratada - 153 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos brancos, redondos, biconvexos, com ranhura em ambas as faces.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O Minidiab está indicado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em adição à dieta e exercício físico.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

O Minidiab apresenta-se sob a forma de comprimidos que se destinam a ser administrados por via oral.

Em geral o Minidiab deve ser administrado 30 minutos antes das refeições, para se atingir uma maior redução da hiperglicemia pós-prandial.

#### Dose inicial

Nos casos previamente não tratados com antidiabéticos orais e nos quais esteja indicado o uso das sulfonilureias hipoglicemiantes, sugere-se iniciar o tratamento com Minidiab na dose de 5 mg por dia, antes do pequeno-almoço ou do almoço. Nos idosos e noutros doentes em risco de hipoglicemia pode iniciar-se com 2,5 mg.

#### Titulação

Os ajustes de dose devem ser efetuados em intervalos de 2,5 mg ou 5 mg conforme os valores de glucose no sangue. Entre as diferentes etapas da titulação devem passar vários dias.

#### Manutenção



Alguns doentes podem ser controlados eficazmente com um regime de uma vez por dia. A dose única máxima recomendada é de 15 mg. Se esta dose não for suficiente, fracioná-la pode melhorar a eficácia. Uma dose diária superior a 15 mg deve ser dividida. Uma dose total superior a 30 mg tem sido administrada em segurança num regime de duas vezes por dia em doentes com tratamento prolongado. Os doentes conseguem estar estabilizados com uma dose entre 2,5 mg e 30 mg diárias. A dose máxima diária recomendada é de 40 mg.

#### Utilização em crianças

A segurança e eficácia do Minidiab em crianças não foram estabelecidas.

#### Utilização em idosos e doentes de risco elevado

De modo a diminuir o risco de hipoglicemia em doentes de risco incluindo idosos, doentes debilitados, mal nutridos ou com ingestão calórica irregular e doentes com alterações da função hepática ou renal, a dose inicial e de manutenção devem ser conservadas (ver dose inicial e secção 4.4).

#### Doentes a receberem tratamento com insulina

Tal como com outros agentes hipoglicemiantes, muitos dos doentes com diabetes tipo 2 estável e a receber tratamento com insulina podem ser transferidos em segurança para o tratamento com glipizida.

Quando o doente passa de insulina para a glipizida, devem ser consideradas as seguintes orientações:

- Para doentes com uma dose diária de insulina de 20 unidades ou menos, a insulina pode ser descontinuada e o tratamento com glipizida pode ser iniciado com as doses usuais. Devem passar vários dias entre cada etapa de titulação.
- Para doentes que requerem uma dose diária de insulina de mais de 20 unidades, a dose de insulina deve ser reduzida em 50% e o tratamento com glipizida iniciado com as doses usuais. As subseqüentes reduções na dose de insulina estão dependentes da resposta individual de cada doente. Devem passar vários dias entre cada etapa de titulação.

Durante o período de descontinuação da insulina, o doente deve automonitorizar os níveis de glucose. Os doentes devem ser alertados para a necessidade de contactar o seu médico assistente imediatamente caso os valores da glicemia sejam anormais. Em alguns casos, especialmente quando o doente tem vindo a administrar uma dose superior a 40 unidades de insulina diariamente, deve ser ponderada a hospitalização durante o período de transição.

#### Doentes a receberem tratamento oral com outros agentes hipoglicemiantes

Tal como com outros agentes hipoglicemiantes, não é necessário período de transição quando se pretende transferir o tratamento para a glipizida. Os doentes devem ser observados cuidadosamente (1 a 2 semanas), para evitar possíveis hipoglicemias, quando passam de sulfonilureias de tempo de semivida longo (por ex., cloropropamida) para a glipizida, devido a uma potencial sobreposição dos efeitos dos fármacos.

#### Utilização em combinação

Quando se associa outro antidiabético oral à glipizida para tratamento combinado, o agente deve ser iniciado com a mínima dose recomendada e os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente quanto às hipoglicemias.



Quando a glipizida é associada a outro antidiabético pode ser iniciada numa dose de 5 mg. Em doentes com maior sensibilidade aos medicamentos hipoglicemiantes a dose inicial deve ser inferior.

### **4.3 Contraindicações**

A glipizida está contraindicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância ativa, outras sulfonilureias ou sulfonamidas, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Diabetes tipo 1 (insulino-dependente), diabetes cetoacidótica, coma diabético;
- No decurso de doenças infecciosas e febris, durante traumas graves e intervenções cirúrgicas e complicações gangrenosas;
- Insuficiência hepática ou renal graves;
- Gravidez e aleitamento.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipoglicemia

Todas as sulfonilureias são capazes de provocar hipoglicemia grave que pode resultar em coma e requerer hospitalização. Doentes com hipoglicemia grave devem ser tratados adequadamente com glucose e monitorizados durante 24 a 48h. Os episódios hipoglicemicos podem ser evitados através da apropriada seleção de doentes, dosagem e instruções. É importante a ingestão regular de hidratos de carbono, para evitar a ocorrência de episódios hipoglicemicos quando se atrasa uma refeição ou se ingeriu pouca comida ou se a ingestão de hidratos de carbono está desequilibrada. A insuficiência renal ou hepática podem originar concentrações sanguíneas elevadas de glipizida e a última pode ainda diminuir a capacidade gluconeogénica; ambas as situações aumentam o risco de reações hipoglicémicas graves. Os doentes idosos, debilitados ou sujeitos a má nutrição, e os doentes com insuficiência adrenal ou hipofisária, são particularmente suscetíveis à ação hipoglicémica dos fármacos hipoglicemiantes. A hipoglicemia pode ser difícil de reconhecer em idosos e em doentes sujeitos a administração simultânea de fármacos bloqueadores beta-bloqueantes (ver secção 4.5). É mais provável a ocorrência de hipoglicemia quando a ingestão calórica é deficiente após exercício violento ou prolongado, com ingestão de álcool ou quando se administra mais do que um fármaco hipoglicemiante em simultâneo.

#### Perda de controlo da glicemia

Quando um doente estabilizado num determinado regime diabético é exposto a condições de stress tais como febre, trauma, infeção ou cirurgia, pode ocorrer uma perda de controlo. Neste caso, pode ser necessário suspender a glipizida e administrar insulina.

A eficácia de qualquer medicamento hipoglicemiante oral, incluindo a glipizida, em diminuir a glicemia para um nível desejado, vai diminuindo ao longo do tempo em muitos doentes, facto que pode ser causado pela progressão da gravidade da diabetes ou pela diminuição da resposta ao fármaco. Este fenómeno é conhecido como falência secundária, para distinguir da falência primária, na qual o fármaco é ineficaz num determinado doente, quando administrado pela primeira vez. Deve-se avaliar o ajuste adequado da dose e a adesão à dieta, antes de se classificar um doente em falência secundária.

#### Insuficiência renal e hepática



As propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas da glipizida podem ser afetadas em doentes com insuficiência renal ou hepática. Nestes doentes a hipoglicemia pode-se prolongar, pelo que se devem tomar as medidas apropriadas.

#### Testes laboratoriais

Devem-se monitorizar periodicamente a glicémia e a glicosúria. Pode ser útil a determinação da hemoglobina glicosilada.

#### Deficiência em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)

O tratamento de doentes com deficiência em G6PD com sulfonilureias pode provocar anemia hemolítica. Pelo facto de a glipizida pertencer à classe das sulfonilureias a sua administração em doentes com deficiência em G6PD deverá ser realizada com precaução, devendo nestes doentes ser ponderada a administração de outro antidiabético que não seja uma sulfonilureia.

#### **Este medicamento contém lactose mono-hidratada.**

Doentes com problemas hereditários raros 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 interação**

#### Os compostos mencionados a seguir podem aumentar o efeito hipoglicemiante:

- Miconazol, fluconazol e voriconazol (antifúngicos): aumentam o efeito hipoglicemiante, podendo originar sintomas de hipoglicemia ou mesmo coma.
- Anti-inflamatórios não esteroides (por ex. fenilbutazona): aumento do efeito hipoglicemiante das sulfonilureias (deslocação da ligação das sulfonilureias às proteínas plasmáticas e/ou diminuição da eliminação das sulfonilureias).
- Álcool: aumento da reação hipoglicémica que pode originar coma hipoglicémico.
- Salicilatos (ácido acetilsalicílico): aumento do efeito hipoglicemiante provocado por doses elevadas de ácido acetilsalicílico (ação hipoglicemiante).
- Betabloqueantes: todos os betabloqueantes mascaram alguns dos sintomas da hipoglicemia, nomeadamente palpitações e taquicardia. A maioria dos betabloqueantes não cardioselectivos aumenta a incidência e gravidade da hipoglicemia.
- Inibidores da enzima de conversão da angiotensina: a utilização dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina podem originar um aumento do efeito hipoglicemiante em doentes diabéticos tratados com sulfonilureias.
- Cimetidina: a utilização de cimetidina pode estar associada a uma redução da glicémia pós-prandial, em doentes tratados com glipizida.
- Em geral, a ação hipoglicémica das sulfonilureias também pode ser potenciada por inibidores da monoaminoxidase e por fármacos que se ligam fortemente às proteínas plasmáticas, tais como sulfonamidas, cloranfenicol, probenecid, cumarinas e fibratos. Quando se administram (ou retiram) estes fármacos a doentes a tomarem glipizida, deve-se observar cuidadosamente os doentes, em relação a hipoglicemia (ou perda de controlo).

#### Os compostos mencionados a seguir podem originar hiperglicemia:

- Danazol: efeito hiperglicemiante. Caso não seja possível evitar a administração deste fármaco, deve-se avisar o doente e proceder ao autodiagnóstico da glicémia e glicosúria. Pode ser necessário o ajuste da dose do medicamento antidiabético durante o tratamento com danazol e após a sua suspensão.



- Fenotiazidas (por ex.: doses elevadas de clorpromazina): aumento da glicémia (redução da libertação de insulina).
- Corticoesteroides: aumento da glicemia
- Simpaticomiméticos (ex: ritodrina, salbutamol, terbutalina): aumento da glicemia por estimulação do adrenoceptor beta-2.
- Progestogénios: efeito diabetogénico de doses elevadas de progestogénios. Deve-se avisar o doente e proceder ao autodiagnóstico da glicémia e glicosúria. Pode ser necessário o ajuste da dose do medicamento antidiabético durante o tratamento com neuroléticos corticóides ou progestogénios e após a sua suspensão.
- Existem outros fármacos que podem provocar hiperglicemia e originar uma perda de controlo, nomeadamente tiazidas e outros diuréticos, derivados da tiroide, estrogénios, contraceptivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, fármacos bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida. Quando se suspende o tratamento com estes fármacos a um doente a tomar glipizida, deve-se ter precaução para evitar hiperglicemia.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### **Gravidez**

A glipizida está contraindicada na gravidez.

Determinou-se que a glipizida é ligeiramente fetotóxica em estudos reprodutivos com ratinhos. Não se detetaram efeitos teratogénicos em estudos com ratos ou coelhos.

Os recém-nascidos de mães que tomavam uma sulfonilureia na altura do parto apresentavam uma hipoglicemia grave prolongada (4 a 10 dias).

Uma vez que dados recentes sugerem que níveis anómalos de glicémia durante a gravidez estão associados com uma maior incidência de anomalias congénitas, muitos peritos recomendam a utilização de insulina durante a gravidez, para que se mantenham os níveis de glicémia o mais perto possível do normal. Se a glipizida for administrada durante a gravidez, deve ser descontinuada pelo menos um mês antes da data prevista do parto e devem ser instituídas outras terapêuticas de modo a manter os níveis de glucose o mais perto possível dos valores normais.

##### **Amamentação**

Apesar de não se saber se a glipizida é excretada no leite materno, sabe-se que algumas sulfonilureias são excretadas no leite materno. Dado que existe um potencial para hipoglicemia nos lactentes, a decisão deve ser tomada de modo a descontinuar o fármaco ou o aleitamento tendo em conta a importância do fármaco para a mãe. Se o fármaco for descontinuado e se a dieta isolada for inadequada para controlar a glucose sanguínea, a administração de insulina deve ser considerada.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, não existem provas que sugiram que a glipizida possa afetar estas capacidades. Os doentes devem saber reconhecer os sintomas de hipoglicemia e devem ter precaução quando conduzem ou utilizam máquinas, sobretudo quando ainda não se atingiu a estabilização ótima, por exemplo, durante a mudança de outros medicamentos ou durante a administração irregular.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**



A maioria dos efeitos indesejáveis estão relacionados com a dose, são transitórios e respondem à diminuição da dose ou à suspensão do medicamento.

As reações adversas estão listadas na tabela abaixo por classes de sistemas de órgãos e por frequência. A frequência está definida como: muito frequente ( $\geq 1/10$ ), frequente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito Frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático						Agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia anemia hemolítica, pancitopenia
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipoglicemia				Hiponatremia Reações tipo dissulfiram
Perturbações do foro psiquiátrico						Confusão#
Doenças do sistema nervoso			Tonturas#, sonolência #, tremor#			Cefaleia#
Afeções oculares			Visão turva#			Diplopia#, distúrbios visuais#, acuidade visual diminuída#
Doenças gastrointestinais		Náusea\$, diarreia\$, dor abdominal superior\$ dor abdominal \$	Vômitos			Obstipação#
Afeções hepatobiliares			Icterícia colestática †			Função hepática anômala, hepatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Eczema‡			Dermatite alérgica‡, eritema, rash morbiliforme‡, erupção cutânea maculopapular‡, urticária†, prurido‡, reação de fotosensibilidade



Afeções congénitas, familiares e genéticas						Porfiria não aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração						Indisposição#
Exames complementares de diagnóstico						Aumento da aspartato aminotransferase§, aumento do lactato di-hidrogenase sérico §, aumento da fosfatase alcalina sérica§, aumento da ureia sérica§, aumento da creatinina sérica§

# Estes efeitos são, normalmente, transitórios, e não requerem a suspensão do tratamento; no entanto podem também ser sintomas de hipoglicemia.

§ Parecem estar relacionados com a dose e geralmente desaparecem com a divisão ou a redução da dose.

†Descontinuar o tratamento se ocorrer icterícia colestática.

‡ Geralmente desaparecem com a continuação da terapêutica. No entanto, caso persistam, o medicamento deve ser descontinuado.

§ A relação destas alterações com a glicizida é incerta, e foram raramente associadas as sintomas clínicos.

A anemia aplásica e reações tipo dissulfiram foram notificadas com outras sulfonilureias.

### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações 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 reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet:

<http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)



## 4.9 Sobredosagem

Não existe experiência bem documentada de casos de sobredosagem com a glipizida.

A sobredosagem de sulfonilureias, incluindo a glipizida, pode produzir hipoglicemia. Os sintomas moderados de hipoglicemia sem perda de consciência ou achados neurológicos devem ser tratados ativamente com glucose oral e ajustes da posologia e/ou padrões alimentares. A situação deve ser cuidadosamente monitorizada, até que o médico esteja seguro de que o doente se encontra fora de perigo. Reações graves de hipoglicemia tais como coma, convulsões ou outras deteriorações neurológicas ocorrem pouco frequentemente, mas são emergências médicas, necessitando hospitalização imediata.

Caso seja diagnosticado ou se suspeite de coma hipoglicémico, deve-se administrar uma injeção rápida intravenosa de solução concentrada de glucose (50%). Esta deve ser seguida por uma perfusão contínua de solução de glucose mais diluída (10%), numa taxa que mantenha a glicémia num nível acima de 100 mg/dl (5,55 mmol/l). Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados por um período mínimo de 48 horas; após este tempo, o médico deve decidir, com base no estado do doente, se é necessária a continuação da monitorização. A depuração plasmática da glipizida pode ser prolongada em pessoas com doença hepática. Devido à ligação extensiva da glipizida às proteínas, é pouco provável que a diálise que seja benéfica.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 8.4.2 - Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas. Insulinas, antidiabéticos orais e glucagom. Antidiabéticos orais, código ATC: A10BB07

A glipizida é um antidiabético oral da classe das sulfonilureias. O principal modo de ação da glipizida é a estimulação da secreção da insulina a partir das células beta dos ilhéus de Langerhans pancreáticos. A estimulação da secreção de insulina pela glipizida é de extrema importância em resposta a uma refeição. Os níveis de insulina em jejum não se elevam mesmo na administração a longo prazo de glipizida, mas a resposta da insulina pós-prandial continua a intensificar-se após pelo menos 6 meses de tratamento. A resposta da insulina a uma refeição ocorre nos 30 minutos que se seguem à administração oral da glipizida em doentes diabéticos, embora os níveis elevados de insulina não persistam para além do tempo de reação à refeição. Existem ainda provas que demonstram que os efeitos extrapancreáticos que envolvem a potenciação da ação da insulina são um componente significativo da atividade da glipizida.

O controlo da glucose sanguínea persiste até 24 horas após uma dose única de glipizida, mesmo que os níveis plasmáticos tenham diminuído para uma pequena fração da concentração máxima (ver secção 5.2).

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas



A absorção gastrointestinal da glipizida no ser humano é uniforme, rápida e essencialmente completa. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem 1-3 horas após administração oral única. A semivida de eliminação varia entre 2-4 horas em indivíduos normais, quer administrado por via intravenosa ou oral. Os padrões metabólicos e de excreção são semelhantes para as duas vias de administração, o que significa que o efeito de primeira passagem não é significativo. A glipizida não se acumula no plasma após administração oral múltipla. A absorção e distribuição totais de uma dose oral não foi afetada pelos alimentos em voluntários saudáveis, embora a absorção tenha sido retardada em cerca de 40 minutos. Além disso, a glipizida foi mais eficaz quando administrada cerca de 40 minutos antes de uma refeição do que administrada durante a refeição, em doentes diabéticos. Estudou-se a ligação às proteínas em soro de voluntários a quem foi administrada glipizida tanto por via oral como por via intravenosa, tendo-se determinado que essa ligação é de 98-99% uma hora após qualquer uma das vias de administração. O volume de distribuição aparente da glipizida após administração intravenosa foi de 11 litros, o que indica uma localização no compartimento do fluido extracelular. Não se detetaram, através de autoradiografia, nem glipizida nem os seus metabolitos no cérebro ou espinal medula de ratinhos machos e fêmeas, nem em fetos de fêmeas grávidas. Noutro estudo efetuado, no entanto, detetaram-se pequenas quantidades de radioatividade em fetos de ratos.

O metabolismo da glipizida é extenso e ocorre sobretudo no fígado. Os principais metabolitos são produtos inativos de hidroxilação e conjugados polares, que são excretados principalmente na urina. Deteta-se menos de 10% de glipizida inalterada na urina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos de toxicidade aguda não demonstraram qualquer suscetibilidade específica. A toxicidade oral aguda da glipizida foi extremamente baixa em todas as espécies estudadas (DL50 superior a 4 g/kg). Os estudos de toxicidade crónica efetuados em ratos e cães com doses até 8 mg/kg não demonstraram quaisquer efeitos tóxicos.

Um estudo de 20 meses efetuado em ratos e um estudo de 18 meses efetuado em ratinhos com doses até 75 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos não demonstraram efeitos carcinogénicos relacionados com o fármaco. Os testes bacterianos e de mutagenicidade in vivo foram sempre negativos. Estudos realizados em ratos de ambos os sexos com doses até 75 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos não demonstraram quaisquer efeitos sobre a fertilidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

Lactose mono-hidratada, amido de milho, celulose microcristalina e ácido esteárico.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**



5 anos

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/Al contendo comprimidos.  
Embalagens de 10, 20 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 831 10 35 - 10 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/Al.  
Nº de registo: 547 11 80 - 20 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/Al.  
Nº de registo: 831 10 01 - 60 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC/Al.

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 15 de fevereiro de 1972  
Data da última renovação: 20 de fevereiro de 2009

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

25 de Março de 2014