

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GLUCOPHAGE® 850 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 850 mg μετφορμίνη υδροχλωρική που αντιστοιχεί σε 662,9 mg βάσης μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκά, κυκλικά, κυρτά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με διάμετρο 13,4 mm και ύψος 6,6 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς, όταν η επιβαλλόμενη δίαιτα και άσκηση δεν αρκούν μόνες τους για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας.

- Σε ενήλικες το Glucophage® μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους από του στόματος λαμβανόμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες, ή με ινσουλίνη.
- Σε παιδιά άνω των 10 ετών και εφήβους το Glucophage® μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Σε παχύσαρκους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι έχουν τύχει θεραπείας με μετφορμίνη σαν θεραπεία πρώτης γραμμής ύστερα από αποτυχία δίαιτας, έχει παρουσιαστεί μείωση των επιπλοκών του διαβήτη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες με κανονική νεφρική λειτουργία ($GFR \geq 90 \text{ mL/min}$)

Μονοθεραπεία και συνδυασμός με άλλους από του στόματος λαμβανόμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες:

Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης 2 ή 3 φορές την ημέρα χορηγούμενα κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος. Ύστερα από 10 έως 15 ημέρες, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 3 g την ημέρα, χορηγούμενη σε 3 κατανεμημένες δόσεις.

Αν πρόκειται για μετάβαση από άλλο από του στόματος λαμβανόμενο αντιδιαβητικό φάρμακο: διακόπτεται το άλλο φάρμακο και ξεκινά η αγωγή με μετφορμίνη στη δόση που αναφέρεται παραπάνω.

Συνδυασμός με ινσουλίνη

Η μετφορμίνη και η ινσουλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμένη θεραπεία για να επιτύχουν καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος. Η υδροχλωρική μετφορμίνη δίδεται στη συνήθη αρχική δόση των 500 mg ή 850 mg 2-3 φορές την ημέρα, ενώ η δόση ινσουλίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος.

Ηλικιωμένοι

Λόγω του ενδεχόμενου μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση μετφορμίνης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Απαιτείται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια

Ο GFR πρέπει να αξιολογηθεί πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον κάθε χρόνο μετά από αυτήν. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας και σε ηλικιωμένους ασθενείς, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

GFR (mL/min)	Μέγιστη συνολική ημερήσια δόση (να κατανέμεται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις)	Επιπρόσθετοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη
60-89	3000 mg	Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης σε σχέση με μία μειωμένη νεφρική λειτουργία.
45-59	2000 mg	Παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να εξετάζονται πριν την έναρξη λήψης της μετφορμίνης. Η αρχική δόση είναι το μέγιστο το μισό της μέγιστης δόσης.
30-44	1000 mg	
<30	-	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μονοθεραπεία και συνδυασμός με ινσουλίνη

- Το Glucophage® μπορεί να χορηγείται σε παιδιά από 10 ετών και εφήβους.
- Η συνηθισμένη αρχική δοσολογία είναι 500 ή 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος.

Ύστερα από 10 έως 15 ημέρες, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 2 g την ημέρα, χορηγούμενη σε 2 ή 3 κατανεμημένες δόσεις.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση).
- Διαβητικό προκώμα.

- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ($GFR < 30 \text{ mL/min}$)
- Οξείες καταστάσεις που ενδεχομένως συνοδεύονται από επηρεασμένη νεφρική λειτουργία όπως: αφυδάτωση, βαριά λοίμωξη, καταπληξία.
- Πάθηση η οποία μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών (ειδικά οξεία πάθηση, ή επιδείνωση χρόνιας νόσου) όπως: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία.
- Ηπατική ανεπάρκεια, οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, αλκοολισμός.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση:

Η γαλακτική οξέωση, μία πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή συχνότερα επέρχεται σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σήψη. Συσώρευση της μετφορμίνης επέρχεται σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρής διάρροιας ή εμέτου, πυρετού ή μειωμένης πρόσληψη υγρών), η μετφορμίνη θα πρέπει προσωρινά να διακοπεί και προτείνεται να επικοινωνήσετε με έναν επαγγελματία υγείας.

Η λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να βλάψουν τη νεφρική λειτουργία (όπως τα αντιυπερτασικά, τα διουρητικά και τα ΜΣΑΦ) θα πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς υπό θεραπεία μετφορμίνης. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια, ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις σχετιζόμενες με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Οι ασθενείς και/ή οι φροντιστές τους θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, μυϊκές κράμπες, ατονία και υποθερμία ακολουθούμενη από κώμα. Σε περίπτωση εμφάνισης ύποπτων συμπτωμάτων, ο ασθενής θα πρέπει να διακόψει τη χρήση μετφορμίνης και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος ($< 7,35$), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα ($> 5 \text{ mmol/L}$) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογίας γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος.

Ασθενείς με γνωστές ή πιθανολογούμενες μιτοχονδριακές νόσους:

Σε ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές νόσους, όπως σύνδρομο μιτοχονδριακής εγκεφαλοπάθειας με γαλακτική οξέωση και επεισόδια ομοιάζοντα με αγγειακό εγκεφαλικό (MELAS) και μητρικά κληρονομούμενο διαβήτη και κώφωση (MIDD), η μετφορμίνη δεν συνιστάται λόγω του κινδύνου επιδείνωσης της γαλακτικής οξέωσης και νευρολογικών επιπλοκών που μπορεί να οδηγήσουν σε χειροτέρευση της νόσου.

Σε περίπτωση σημείων και συμπτωμάτων που υποδηλώνουν σύνδρομο MELAS ή MIDD μετά την πρόσληψη μετφορμίνης, η θεραπεία με μετφορμίνη πρέπει να αποσύρεται αμέσως και να διενεργείται άμεση διαγνωστική αξιολόγηση.

Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογηθεί πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά μετά από αυτήν, βλ. παράγραφο 4.2. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με $GFR < 30 \text{ mL/min}$ και θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται αν παρουσιάζονται συνθήκες που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

Καρδιακή λειτουργία

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποξίας και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μια τακτική παρακολούθηση της καρδιακής και της νεφρικής λειτουργίας.

Για τους ασθενείς με οξεία και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια, η μετφορμίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια οφειλόμενη σε σκιαγραφικά, έχοντας ως αποτέλεσμα την συσσώρευση μετφορμίνης και την αύξηση του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας απεικόνισης και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά, με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί σταθερή, βλ. παράγραφο 4.2 και 4.5.

Χειρουργική επέμβαση

Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης με ολική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της από στόματος διατροφής και με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί σταθερή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί πριν την έναρξη θεραπείας με μετφορμίνη.

Καμία επίδραση της μετφορμίνης στην ανάπτυξη και στην εφηβεία δεν έχει ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών διάρκειας ενός έτους αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία σε αυτά τα ειδικά σημεία. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της επίδρασης της μετφορμίνης σε αυτές τις παραμέτρους, σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη, ιδιαίτερα όταν αυτά βρίσκονται στην προ-εφηβική ηλικία.

Παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών

Μόνο 15 άτομα ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών συμπεριλήφθηκαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε παιδιά και εφήβους. Αν και η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μετφορμίνης σε αυτά τα παιδιά δεν διέφερε από την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται σε παιδιά μεταξύ 10 και 12 ετών.

Άλλες προφυλάξεις:

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν τη διαίτά τους με τακτική κατανομή των ποσοτήτων λήψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν την υποθερμιακή διαίτα.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές δοκιμασίες για παρακολούθηση του διαβήτη πρέπει να γίνονται τακτικά.

Η μετφορμίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στον ορό. Ο κίνδυνος χαμηλών επιπέδων βιταμίνης B12 αυξάνεται με την αύξηση της δόσης της μετφορμίνης, τη διάρκεια της θεραπείας και/ή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που είναι γνωστό ότι προκαλούν ανεπάρκεια βιταμίνης B12. Σε περίπτωση υποξίας ανεπάρκειας βιταμίνης B12 (όπως αναιμία ή νευροπάθεια), τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η περιοδική παρακολούθηση της βιταμίνης B12 μπορεί να είναι απαραίτητη σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανεπάρκεια βιταμίνης B12. Η θεραπεία με μετφορμίνη θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα είναι ανεκτή και δεν αντενδείκνυται και η κατάλληλη διορθωτική θεραπεία για την ανεπάρκεια βιταμίνης B12 θα

πρέπει να παρέχεται σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές οδηγίες.

Η μετφορμίνη από μόνη της δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, ωστόσο συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά (π.χ. σουλφονυλουρίες ή μεγλιτινίδια).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Οινόπνευμα

Δηλητηρίαση με οινόπνευμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής ανεπάρκειας.

Ιωδιούχοι σκιαγραφικοί παράγοντες

Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν από, ή τη στιγμή της απεικονιστικής διαδικασίας και να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί σταθερή βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4.

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις χρήσης

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων εκλεκτικών αναστολέων κυκλο-οξυγενάσης (COX) II, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II και διουρητικά, κυρίως διουρητικά της αγκύλης. Όταν εισάγονται ή χρησιμοποιούνται τέτοια προϊόντα σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα με ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση (π.χ. τα γλυκοκορτικοειδή (συστηματική χορήγηση και τοπική εφαρμογή) και τα συμπαθομιμητικά)

Μπορεί να χρειάζεται συχνότερη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Αν χρειαστεί, προσαρμόστε την δοσολογία της μετφορμίνης κατά τη θεραπεία με το αντίστοιχο φάρμακο και κατά τη διακοπή του.

Μεταφορείς Οργανικών κατιόντων (OCT)

Η μετφορμίνη είναι υπόστρωμα και των δύο μεταφορέων OCT1 και OCT2.

Η συγχορήγηση της μετφορμίνης με:

- Αναστολείς της OCT1 (όπως η βεραπαμίλη) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- Επαγωγείς του OCT1 (όπως η ριφαμπικίνη) μπορεί να αυξήσει την γαστρεντερική απορρόφηση και την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- Αναστολείς του OCT2 (όπως η σιμετιδίνη, η ντολυτεγκραβίρη, η ρανολαζίνη, η τριμεθοπρίμη, η βανδετανίμη, η ισαβουκοναζόλη) μπορεί να μειώσει την νεφρική αποβολή της μετφορμίνης και κατά συνέπεια να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της μετφορμίνης στο πλάσμα.
- Αναστολείς του OCT1 και OCT2 (όπως κριζοτινίμη, ολαπαρίμη) μπορεί να μεταβάλλει την αποτελεσματικότητα και τη νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης.

Συνιστάται επομένως προσοχή, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όταν αυτά τα φάρμακα συγχωρηγούνται με μετφορμίνη, καθώς η συγκέντρωση της μετφορμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί. Εάν χρειάζεται, μπορεί να εξετασθεί προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης καθώς οι αναστολείς / επαγωγείς OCT μπορεί να μεταβάλλουν την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η μη ελεγχόμενη υπεργλυκαιμία στην περιγεννητική φάση και κατά τη διάρκεια της κύησης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών, απώλεια κύησης, υπέρταση κύησης, προεκλαμψία και περιγεννητική θνησιμότητα. Είναι σημαντικό να διατηρούνται τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα όσο το δυνατόν πιο κοντά στα φυσιολογικά, καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, για να μειωθεί ο κίνδυνος ανεπιθύμητων εκβάσεων που σχετίζονται με την υπεργλυκαιμία για τη μητέρα και το παιδί της.

Η μετφορμίνη διαπερνά τον πλακούντα με τέτοια επίπεδα που μπορεί να είναι τόσο υψηλά όσο οι συγκεντρώσεις της μητέρας.

Μεγάλος όγκος δεδομένων σε έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 1000 γυναίκες στις οποίες υπάρχουν δεδομένα για την έκβασή τους) από μια μελέτη κοόρτης βασισμένη σε μητρώο και δημοσιευμένα δεδομένα (μετα-αναλύσεις, κλινικές μελέτες και μητρώα) δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών ούτε τοξικότητα των εμβρύων/νεογνών μετά την έκθεση στη μετφορμίνη στην περιγεννητική φάση ή/και κατά τη διάρκεια της κύησης.

Υπάρχουν περιορισμένες και ασαφείς ενδείξεις σχετικά με την επίδραση της μετφορμίνης μακροπρόθεσμα στο βάρος των παιδιών που εκτίθενται σε αυτή στη μήτρα. Η έκθεση στη μετφορμίνη κατά τη διάρκεια της κύησης δεν φαίνεται να έχει αρνητικό αντίκτυπο στην κινητική και κοινωνική ανάπτυξη των παιδιών ηλικίας έως 4 ετών, αν και τα δεδομένα για μακροπρόθεσμα αποτελέσματα είναι περιορισμένα.

Εάν απαιτείται κλινικά, η χρήση μετφορμίνης μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της κύησης και κατά την περιγεννητική φάση, επιπρόσθετα ή εναλλακτικά της ινσουλίνης.

Θηλασμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά/βρέφη που θηλάζουν. Εντούτοις, λόγω περιορισμένων διαθέσιμων στοιχείων, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη θεραπεία με μετφορμίνη. Η απόφαση για το αν θα διακοπεί ο θηλασμός θα πρέπει να πραγματοποιείται λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού και τον ενδεχόμενο κίνδυνο παρενεργειών για το παιδί.

Γονιμότητα

Η γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων αρουραίων παρέμεινε ανεπηρέαστη από τη μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε δόσεις τόσο υψηλές όσο 600mg/kg/ημέρα, το οποίο είναι περίπου τρεις φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη ημερήσια δόση με βάση συγκρίσεις επιφάνειας σώματος.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και κατά συνέπεια δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης οχημάτων ή τη χρήση μηχανών. Ωστόσο, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (π.χ. σουλφονουριδίες, ινσουλίνη ή μεγλιτινίδια).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά την έναρξη της θεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, εμετό, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις εξαφανίζονται αυτόματα. Για την αποτροπή τους, συνιστάται η λήψη της μετφορμίνης σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα και η αργή αύξηση της δόσης της.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές: $\geq 1/10$, συχνές: $\geq 1/100$, $< 1/10$, όχι συχνές: $\geq 1/1000$, $< 1/100$, σπάνιες: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$, πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές

- Μείωση/ ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 (βλ. παράγραφο 4.4).

Πολύ σπάνιες

- Γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές

- Διαταραχές γεύσεως

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές

- Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, εμετός, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν τις περισσότερες φορές κατά την έναρξη της θεραπείας και εξαφανίζονται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Για να αποτραπούν αυτά τα γαστρεντερικά συμπτώματα, συνιστάται να λαμβάνεται η μετφορμίνη σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα κατά τη διάρκεια του γεύματος ή μετά το γεύμα. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει επίσης τη γαστρεντερική ανεκτικότητα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Πολύ σπάνιες

- Μεμονωμένα περιστατικά για διαταραχές στις ηπατικές δοκιμασίες ή ηπατίτιδα που εξαφανίζονται με τη διακοπή της μετφορμίνης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες

- Δερματικές αντιδράσεις όπως ερύθημα, κνησμός, κνίδωση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε δημοσιευμένα και μετά την κυκλοφορία δεδομένα καθώς και σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 10-16 ετών που λάμβαναν θεραπεία για 1 χρόνο, η αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια σε φύση και σε σοβαρότητα με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης μέχρι 85 g, αν και έχει εμφανιστεί γαλακτική οξέωση υπό τέτοιες συνθήκες. Η υπέρβαση της δοσολογίας ή οι συνακόλουθοι κίνδυνοι της μετφορμίνης είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η αποτελεσματικότερη μέθοδος για την αφαίρεση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Από του στόματος λαμβανόμενα αντιδιαβητικά. Διγουανίδη, κωδικός ATC: A10BA02.

Μηχανισμός δράσης

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμικές δράσεις, τόσο στη βασική όσο και στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη μειώνει τη βασική υπερινσουλιναιμία, και σε συνδυασμό με την ινσουλίνη, μειώνει τις ανάγκες σε ινσουλίνη.

Η μετφορμίνη ασκεί την αντι-υπεργλυκαιμική της δράση μέσω πολλαπλών μηχανισμών:

Η μετφορμίνη μειώνει την παραγωγή της ηπατικής γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διευκολύνει την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης, εν μέρει, αυξάνοντας την την δράση της ινσουλίνης.

Η μετφορμίνη μεταβάλλει τον μεταβολισμό της γλυκόζης στο έντερο: Η πρόσληψη από την κυκλοφορία αυξάνεται και η απορρόφηση από την τροφή μειώνεται. Πρόσθετοι μηχανισμοί που αποδίδονται στο έντερο περιλαμβάνουν την αύξηση της απελευθέρωσης του πεπτιδίου 1 που μοιάζει με γλυκαγόνο (GLP-1) και τη μείωση της απορρόφησης των χολικών οξέων. Η μετφορμίνη μεταβάλλει το μικροβίωμα του εντέρου.

Η μετφορμίνη μπορεί να βελτιώσει το λιπιδικό προφίλ σε υπερλιπιδαιμικά άτομα.

Σε κλινικές μελέτες, η χρήση μετφορμίνης συσχετίστηκε είτε με σταθερό σωματικό βάρος είτε με μέτρια απώλεια βάρους.

Η μετφορμίνη είναι ένας ενεργοποιητής της μονοφωσφορικής αδενοσίνης-πρωτεΐνης-κινάσης (AMPK) και αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς όλων των τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUTs).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) έχει αποδείξει το μακροπρόθεσμο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με μετφορμίνη ύστερα από αποτυχία με δίαιτα μόνο, έχει δείξει:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε επιπλοκής που έχει σχέση με το διαβήτη στην ομάδα μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο) έναντι δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο), $p=0,0023$, και έναντι της ομάδας συνδυασμένης σουλφονουριίας και της ομάδας μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο), $p=0,0034$.
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που έχει σχέση με το διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο, $p=0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο έναντι δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο ($p=0,011$), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονουριίας και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο ($p=0,021$)
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο ($p=0,01$).

Το όφελος σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει επαληθευθεί όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σαν δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουριία.

Στο διαβήτη τύπου 1, ο συνδυασμός μετφορμίνης και ινσουλίνης έχει χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς, αλλά το κλινικό όφελος αυτού του συνδυασμού δεν έχει επίσημα επαληθευθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο πληθυσμό παιδιών ηλικίας 10-16 ετών που λάμβαναν θεραπεία για 1 χρόνο έδειξαν μία παρόμοια απόκριση στη γλυκαιμική ρύθμιση με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται σε περίπου 2,5 ώρες (t_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής μετφορμίνης ύστερα από χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης των 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60% στα υγιή άτομα. Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, το μη απορροφημένο κλάσμα που ανακτάται στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Ύστερα από χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση μετφορμίνης φθάνει σε κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης είναι μη γραμμική. Στις συνιστώμενες δόσεις μετφορμίνης και τα συνήθη σχήματα δοσολογίας, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και γενικά είναι μικρότερες από 1 μικρογραμμάρια/mL. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) δεν υπερέβησαν τα 5 μικρογραμμάρια/mL, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει το βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση των δισκίων της μετφορμίνης. Ύστερα από χορήγηση από το στόμα δισκίου 850 mg, παρατηρήθηκε μείωση κατά 40% της μέγιστης τιμής συγκέντρωσης στο πλάσμα, μείωση κατά 25% στην AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) και παράταση χρόνου 35 λεπτών για τη μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η κλινική σχέση αυτών των αποτελεσμάτων είναι άγνωστη.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη καταμερίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι μικρότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου την ίδια στιγμή. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανότατα αποτελούν δευτερεύοντα χώρο κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (Vd) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L.

Βιοσηματισμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η κάθαρση της μετφορμίνης από τους νεφρούς είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση και σωληνοειδή απέκκριση. Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες.

Σε περίπτωση διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με την κάθαρση της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών

Νεφρική ανεπάρκεια

Διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι σπάνια συνεπώς δεν μπορεί να γίνει καμία αξιόπιστη εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης στη μετφορμίνη σε αυτή την υποομάδα σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά τις εκτιμήσεις της κλινικής αποτελεσματικότητας/ανοχής (βλ. παράγραφο 4.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg, το φαρμακοκινητικό προφίλ σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα στοιχεία περιορίζονται σε μόνο μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μετφορμίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η συστηματική έκθεση (AUC_{0-t}) μειώθηκαν περίπου κατά 33% και 40% αντίστοιχα, σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που λάμβαναν επαναλαμβανόμενες δόσεις 500 mg δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση για κάθε ασθενή ρυθμίζεται με βάση τη γλυκαιμική ρύθμιση, το γεγονός αυτό είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου
Ποβιδόνη Κ 30
Μαγνήσιο στεατικό.

Επικάλυψη
Υπρομελλόζη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 (x100), 8, 9, 10, 14, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 300, 600 ή 1000 δισκία σε συσκευασίες τύπου κυψέλης (PVC-αλουμίνιο)
30, 60, 200, 300, ή 600 δισκία σε πλαστικά φιαλίδια (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) με ασφαλές για τα παιδιά πώμα (πολυπροπυλένιο).

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπολειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

ΠΕΤΣΙΑΒΑΣ Α.Ε
ΑΓ. ΑΝΑΡΓΥΡΩΝ 21
145 64 Κ. ΚΗΦΙΣΙΑ
ΤΗΛ: 210-6202301
FAX: 210-8077079

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

GLUCOPHAGE - οδηγίες από THERAPIA.GR