

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GLUCOPHAGE 500 mg επικαλυμμένο δισκίο.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 500 mg υδροχλωρική μετφορμίνη που αντιστοιχεί σε 390 mg βάσης μετφορμίνης.

Για έκδοχα, βλέπε 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 του ενήλικα, κυρίως σε παχύσαρκους, όταν η επιβαλλόμενη διαίτα και άσκηση δεν αρκεί μόνη της για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας. Το GLUCOPHAGE μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους από του στόματος λαμβανόμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες, ή με ινσουλίνη.

Σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι έχουν τύχει θεραπείας με μετφορμίνη ως κύρια θεραπεία ύστερα από αποτυχία διαίτας, έχει παρουσιαστεί μείωση των διαβητικών επιπλοκών (βλέπε παράγραφο 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

### 4.2. Δοσολογία και οδός χορήγησης

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

- Η συνηθισμένη αρχική δοσολογία είναι 1 δισκίο 2 έως 3 φορές την ημέρα χορηγούμενο κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος.  
Ύστερα από 10 έως 15 ημέρες, η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Μια αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστροεντερική ανεκτικότητα.  
Η μέγιστη συνιστώμενη δόση μετφορμίνης είναι 3 g την ημέρα.
- Η μετάβαση από άλλο από του στόματος λαμβανόμενο παράγοντα είναι απλή : διακοπή του άλλου παράγοντα και εισαγωγή μετφορμίνης 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 μετφορμίνη δίδεται στη συνηθισμένη αρχική δόση του ενός δισκίου 2-3 φορές την ημέρα, ενώ η δόση ινσουλίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος.

*Ηλικιωμένα άτομα:* λόγω του ενδεχόμενου μείωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση μετφορμίνης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Απαιτείται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε τμήμα 4.4).

*Παιδιά:* Λόγω έλλειψης στοιχείων, το GLUCOPHAGE δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.

### 4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική μεθορμίνη ή σε οιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα.
- Νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135 μmol/L στους άνδρες και > 110 μmol/L στις γυναίκες).
- Οξείες καταστάσεις με το ενδεχόμενο αλλοίωσης της νεφρικής λειτουργίας όπως:
  - αφυδάτωση,
  - δριμεία λοίμωξη,
  - καταπληξία,
  - Ενδομυϊκή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων (βλέπε τμήμα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Οξεία ή χρόνια ασθένεια η οποία μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών όπως:
  - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
  - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
  - καταπληξία
- Ηπατική ανεπάρκεια, οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, αλκοολισμός
- Θηλασμός.

### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία σπάνια αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα ελλείψει άμεσης θεραπείας) μεταβολική επιπλοκή η οποία μπορεί να επέλθει λόγω συσσώρευσης μεθορμίνης.

Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έπαιρναν μεθορμίνη, έχουν συμβεί πρωταρχικά σε διαβητικούς ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα της γαλακτικής οξέωσης είναι δυνατόν και θα πρέπει να μειώνεται με εκτίμηση και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου όπως, ελλιπώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική λήψη οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια καθώς και οιαδήποτε κατάσταση που σχετίζεται με υποξία.

#### Διάγνωση :

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακούς πόνους και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l, αυξημένο χάσμα ανιόντων και σχέσης γαλακτικών/πυροσταφυλικών αλάτων. Σε περίπτωση υποψίας μεταβολικής οξέωσης, η μεθορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής θα πρέπει να εισάγεται επείγοντως στο νοσοκομείο (βλέπε τμήμα 4.9).

#### Νεφρική λειτουργία:

Επειδή η μεθορμίνη αποβάλλεται από τα νεφρά, θα πρέπει να μετριώνται τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά:

- \* τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία,
- \* τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης του ορού στο ανώτατο όριο του φυσιολογικού, και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στα ηλικιωμένα άτομα είναι συχνή και ασυμπτωματική. Θα πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να εξασθενήσει, όπως π.χ. όταν εισάγεται θεραπεία κατά της υπέρτασης ή διουρητική θεραπεία ή στην αρχή θεραπείας με NSAID.

#### Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Επειδή η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η μεθορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά την διάρκεια της δοκιμής και να επανεισάγεται μόνο 48 ώρες μετά την δοκιμή, και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και βρεθεί φυσιολογική.

### **Χειρουργική**

Η υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση με ολική νάρκωση και θα πρέπει να επανεισάγεται μόνο ύστερα από 48 ώρες.

### **Άλλες προφυλάξεις:**

- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη διαίτα τους με τακτική κατανομή των ποσοτήτων υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν την διαίτα περιορισμού ενέργειας.
- Οι συνηθισμένες εργαστηριακές δοκιμές για παρακολούθηση του διαβήτη θα πρέπει να γίνονται τακτικά.
- Η μετφορμίνη μόνη της δεν προκαλεί ποτέ υπογλυκαιμία, μολονότι συνιστάται σύνεση όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφαμίδες.

## **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί**

#### **Οινόπνευμα**

Αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης κατά την οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, ιδίως σε περίπτωση :

- νηστείας ή υποσιτισμού,
- ηπατικής ανεπάρκειας.

Αποφεύγετε τη χρήση οινόπνευματος και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα.

#### **Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα**

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά την διάρκεια της εξέτασης και να επανεισάγεται μόνο 48 ώρες μετά την εξέταση, και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και βρεθεί φυσιολογική.

### **Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις χρήσης**

*Τα γλυκοκορτικοειδή (συστηματικοί και τοπικοί οδοί), οι βήτα 2 αναστολείς και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δραστηριότητα. Ενημερώστε τον ασθενή και κάνετε συχνότερη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Αν χρειαστεί, προσαρμόστε την δοσολογία του αντιδιαβητικού φαρμάκου κατά τη θεραπεία με άλλο φάρμακο και κατά τη διακοπή του.*

*Οι αναστολείς ACE (MEA) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Αν χρειαστεί, προσαρμόστε την δοσολογία του αντιδιαβητικού φαρμάκου κατά τη θεραπεία με άλλο φάρμακο και κατά τη διακοπή του.*

## **4.6. Χορήγηση κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης και θηλασμού**

Μέχρι σήμερα δε διατίθενται σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Οι μελέτες σε ζώα δε δείχνουν επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε επίσης τμήμα 5.3)

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο διαβήτης δε θα πρέπει να θεραπεύεται με μετφορμίνη, όμως η ινσουλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος σε όσο το δυνατόν φυσιολογικότερα επίπεδα, προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος εμβρυικών δυσπλασιών που συνδέονται με μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης.

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Παρόμοια στοιχεία δε διατίθενται για τους ανθρώπους, συνεπώς όταν αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της μετφορμίνης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σημασία της ουσίας για τη μητέρα.

#### 4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η μονοθεραπεία με GLUCOPHAGE 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 στον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (σουλφαμίδες, ινσουλίνη, ρεπαγλινίδιο).

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Τα γαστροεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακός πόνος και απώλεια της όρεξης (>10 %) είναι πολύ συνηθισμένα: τις περισσότερες φορές συμβαίνουν κατά την εισαγωγή της θεραπείας και εξαφανίζονται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Για να αποτραπουν αυτά τα γαστροεντερικά συμπτώματα, συνιστάται η μετφορμίνη να λαμβάνεται σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα κατά τη διάρκεια του γεύματος ή μετά το γεύμα. Μια αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστροεντερική ανεκτικότητα.
- Η μεταλλική γεύση (3 %) είναι συνηθισμένη.
- Έχει αναφερθεί ήπιο ερύθημα σε ορισμένα υπερευαίσθητα άτομα. Η συχνότητα τέτοιων ενεργειών θεωρείται πολύ σπάνια (<0.01 %).
- Έχει παρατηρηθεί μείωση απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων γλυκόζης του ορού σε ασθενείς που θεραπεύονται μακροπρόθεσμα με μετφορμίνη, και γενικά φαίνεται να είναι χωρίς καμία κλινική σημασία (<0.01 %).
- Η γαλακτική οξέωση (0.03 περιπτώσεις/1000 ασθενείς-χρόνο) είναι πολύ σπάνια (βλέπε 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### 4.9. Υπέρβαση της δοσολογίας

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις μετφορμίνης μέχρι 85 g, αν και έχει συμβεί 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

##### ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ

(A10BA02 : Γαστροεντερική οδός και μεταβολισμός)

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμικές ενέργειες, το οποίο χαμηλώνει και τη βασική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δε διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν παράγει υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω 3 μηχανισμών:

(1) μείωση της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογενόλυση (2) στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης (3) και την καθυστέρηση της απορρόφησης της εντερικής γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση του γλυκογόνου ενεργώντας επί της συνθάσης γλυκογόνου.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς όλων των τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της επί της γλυκαιμίας, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκές ενέργειες επί του λιπιδικού μεταβολισμού. Αυτό έχει αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε

ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετορμίνη μειώνει τη συνολική χοληστερίνη και τη χοληστερίνη LDL και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα :

Η ανιχνευτική τυχαίοποιημένη μελέτη (UKPDS) έχει αποδείξει το μακροπρόθεσμο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 2.

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

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οιασδήποτε επιπλοκής που έχει σχέση με το διαβήτη στην ομάδα μετορμίνης (29,8 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο) έναντι διαίτας μόνο (43,3 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο),  $p=0,0023$ , και έναντι της ομάδας συνδυασμένης σουλφονυλουρίας 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: μετορμίνη 7,5 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο,  $p=0,017$ ;
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετορμίνη 13,5 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο έναντι διαίτας μόνο 20,6 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,011$ ), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονυλουρίας  $\zeta$  και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,021$ );
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετορμίνη 11 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,01$ )

Για τη μετορμίνη που χρησιμοποιείται ως δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία, το κέρδος σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει επαληθευθεί.

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

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### *Απορρόφηση:*

Ύστερα από χορήγηση δόσης μετορμίνης από το στόμα, ο μέγιστος χρόνος απορρόφησης είναι 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μετορμίνης ύστερα από χορήγηση δισκίου μετορμίνης των 500 mg ή των 850 mg είναι περίπου 50-60 % στα υγιή άτομα. Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, το μη απορροφημένο κλάσμα που ανακτάται στα κόπρανα είναι 20-30 %.

Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, η απορρόφηση μετορμίνης είναι κορεστική και ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης μετορμίνης είναι μη γραμμική.

Στις συνηθισμένες δόσεις μετορμίνης και τα συνηθισμένα προγράμματα δοσολογίας, οι σταθερές συγκεντρώσεις δυναμικής ισορροπίας στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και γενικά είναι μικρότερες από 1  $\mu\text{g/mL}$ . Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετορμίνης στο πλάσμα ( $C_{\text{max}}$ ) δεν υπερέβησαν τα 4  $\text{mcg/mL}$ , ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει το βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση μετορμίνης. Ύστερα από χορήγηση δόσης 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 μειώσεων είναι άγνωστη.

### *Διανομή:*

Η δέσμευση της πρωτεΐνης στο πλάσμα είναι αμελητέα. Η μετορμίνη 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 διανομής. Το μέσο  $V_d$  κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L.

### *Μεταβολισμός:*

Η μετορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει αναγνωριστεί στον άνθρωπο.

#### *Αποβολή:*

Η κάθαρση της μετφορμίνης από τα νεφρά είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση και σωληνοειδή απέκκριση. Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, η εμφανής τελική ημίσεια ζωής αποβολής είναι περίπου 6.5 ώρες.

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

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκαλύπτουν κανένα ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους, σύμφωνα με συμβατικές μελέτες σχετικά με τη φαρμακολογία ασφαλείας, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, το καρκινογενετικό ενδεχόμενο και την αναπαραγωγή τοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Ποβιδόνη Κ 30

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Υδροξυμελόζη

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Καμία ιδιαίτερη προφύλαξη κατά τη φύλαξη.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6. Οδηγίες χρήσεως, χειρισμού και απόρριψης (εφ' όσον χρειάζεται)**

Καμία ιδιαίτερη απαίτηση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 850 mg επικαλυμμένο δισκίο.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

Για έκδοχα, βλέπε 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο δισκίο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 του ενήλικα, κυρίως σε παχύσαρκους, όταν η επιβαλλόμενη διαίτα και άσκηση δεν αρκεί μόνη της για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας. Το GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους από του στόματος λαμβανόμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες, ή με ινσουλίνη.

Σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι έχουν τύχει θεραπείας με μετφορμίνη ως κύρια θεραπεία ύστερα από αποτυχία διαίτας, έχει παρουσιαστεί μείωση των διαβητικών επιπλοκών (βλέπε παράγραφο 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

### 4.2. Δοσολογία και οδός χορήγησης

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

- Η συνηθισμένη αρχική δοσολογία είναι 1 δισκίο 2 έως 3 φορές την ημέρα χορηγούμενο κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος.  
Ύστερα από 10 έως 15 ημέρες, η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Μια αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστροεντερική ανεκτικότητα.  
Η μέγιστη συνιστώμενη δόση μετφορμίνης είναι 3 g την ημέρα.
- Η μετάβαση από άλλο από του στόματος λαμβανόμενο παράγοντα είναι απλή: διακοπή του άλλου παράγοντα και εισαγωγή μετφορμίνης 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 μετφορμίνη δίδεται στη συνηθισμένη αρχική δόση του ενός δισκίου 2-3 φορές την ημέρα, ενώ η δόση ινσουλίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος.

*Ηλικιωμένα άτομα:* λόγω του ενδεχόμενου μείωσης της νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση μετφορμίνης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Απαιτείται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε τμήμα 4.4).

*Παιδιά:* Λόγω έλλειψης στοιχείων, το GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.



### 4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική μεθορμίνη ή σε οιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα.
- Νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ. επίπεδα κρεατινίνης ορού > 135  $\mu\text{mol/L}$  στους άνδρες και > 110  $\mu\text{mol/L}$  στις γυναίκες).
- Οξείες καταστάσεις με το ενδεχόμενο αλλοίωσης της νεφρικής λειτουργίας όπως:
  - αφυδάτωση,
  - δριμεία λοίμωξη,
  - καταπληξία,
  - Ενδομυϊκή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων (βλέπε τμήμα 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Οξεία ή χρόνια ασθένεια η οποία μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών όπως:
  - καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια,
  - πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου,
  - καταπληξία
- Ηπατική ανεπάρκεια, οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, αλκοολισμός
- Θηλασμός.

### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μία σπάνια αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα ελλείψει άμεσης θεραπείας) μεταβολική επιπλοκή η οποία μπορεί να επέλθει λόγω συσσώρευσης μεθορμίνης.

Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έπαιρναν μεθορμίνη, έχουν συμβεί πρωταρχικά σε διαβητικούς ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα της γαλακτικής οξέωσης είναι δυνατόν και θα πρέπει να μειώνεται με εκτίμηση και άλλων σχετιζόμενων παραγόντων κινδύνου όπως, ελλιπώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική λήψη οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια καθώς και οιαδήποτε κατάσταση που σχετίζεται με υποξία.

#### Διάγνωση :

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακούς πόνους και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/L, αυξημένο χάσμα ανιόντων και σχέσης γαλακτικών/πυροσταφυλικών αλάτων. Σε περίπτωση υποψίας μεταβολικής οξέωσης, η μεθορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής θα πρέπει να εισάγεται επείγοντως στο νοσοκομείο (βλέπε τμήμα 4.9).

#### Νεφρική λειτουργία:

Επειδή η μεθορμίνη αποβάλλεται από τα νεφρά, θα πρέπει να μετριώνται τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά :

- \* τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία,
- \* τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης του ορού στο ανώτατο όριο του φυσιολογικού, και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στα ηλικιωμένα άτομα είναι συχνή και ασυμπτωματική. Θα πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να εξασθενήσει, όπως π.χ. όταν εισάγεται θεραπεία κατά της υπέρτασης ή διουρητική θεραπεία ή στην αρχή θεραπείας με NSAID.

#### Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Επειδή η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η μεθορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά την διάρκεια της δοκιμής και να επανεισάγεται μόνο 48 ώρες μετά την δοκιμή, και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και βρεθεί φυσιολογική.

### **Χειρουργική**

Η υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση με ολική νάρκωση και θα πρέπει να επανεισάγεται μόνο ύστερα από 48 ώρες.

### **Άλλες προφυλάξεις:**

- Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν τη διαίτα τους με τακτική κατανομή των ποσοτήτων υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίζουν την διαίτα περιορισμού ενέργειας.
- Οι συνηθισμένες εργαστηριακές δοκιμές για παρακολούθηση του διαβήτη θα πρέπει να γίνονται τακτικά.
- Η μετφορμίνη μόνη της δεν προκαλεί ποτέ υπογλυκαιμία, μολονότι συνιστάται σύνεση όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφαμίδες.

## **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί**

#### **Οινόπνευμα**

Αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης κατά την οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, ιδίως σε περίπτωση :

- νηστείας ή υποσιτισμού,
- ηπατικής ανεπάρκειας.

Αποφεύγετε τη χρήση οινοπνεύματος και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα.

#### **Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα**

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση μετφορμίνης και κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά την διάρκεια της εξέτασης και να επανεισάγεται μόνο 48 ώρες μετά την εξέταση, και μόνο αφού επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και βρεθεί φυσιολογική.

### **Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις χρήσης**

*Τα γλυκοκορτικοειδή (συστηματικοί και τοπικοί οδοί), οι βήτ 2 αναστολείς και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δραστηριότητα. Ενημερώστε τον ασθενή και κάνετε συχνότερη παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας. Αν χρειαστεί, προσαρμόστε την δοσολογία του αντιδιαβητικού φαρμάκου κατά τη θεραπεία με άλλο φάρμακο και κατά τη διακοπή του.*

*Οι αναστολείς ACE (MEA) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Αν χρειαστεί, προσαρμόστε την δοσολογία του αντιδιαβητικού φαρμάκου κατά τη θεραπεία με άλλο φάρμακο και κατά τη διακοπή του.*

## **4.6. Χορήγηση κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης και θηλασμού**

Μέχρι σήμερα δε διατίθενται σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε επίσης τμήμα 5.3)

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ο διαβήτης δε θα πρέπει να θεραπεύεται με μετφορμίνη, όμως η ινσουλίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος σε όσο το δυνατόν φυσιολογικότερα επίπεδα, προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος εμβρυικών δυσπλασιών που συνδέονται με μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης.

Η Μετφορμίνη απεκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Παρόμοια στοιχεία δε διατίθενται για τους ανθρώπους, συνεπώς όταν αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της μετφορμίνης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σημασία της ουσίας για τη μητέρα.

#### 4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η μονοθεραπεία με GLUCOPHAGE/GLUCOPHAGE FORTE/DIANBEN/RISIDON 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 στον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (σουλφαμίδες, ινσουλίνη, ρεπαγλινίδιο).

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

- Τα γαστροεντερικά συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακός πόνος και απώλεια της όρεξης (>10 %) είναι πολύ συνηθισμένα: τις περισσότερες φορές συμβαίνουν κατά την εισαγωγή της θεραπείας και εξαφανίζονται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Για να αποτραπούν αυτά τα γαστροεντερικά συμπτώματα, συνιστάται η μετφορμίνη να λαμβάνεται σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα κατά τη διάρκεια του γεύματος ή μετά το γεύμα. Μια αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστροεντερική ανεκτικότητα.

- Η μεταλλική γεύση (3 %) είναι συνηθισμένη.
- Έχει αναφερθεί ήπιο ερύθημα σε ορισμένα υπερευαίσθητα άτομα. Η συχνότητα τέτοιων ενεργειών θεωρείται πολύ σπάνια (<0.01 %).
- Έχει παρατηρηθεί μείωση απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων γλυκόζης του ορού σε ασθενείς που θεραπεύονται μακροπρόθεσμα με μετφορμίνη, και γενικά φαίνεται να είναι χωρίς καμία κλινική σημασία (<0.01 %).
- Η γαλακτική οξέωση (0.03 περιπτώσεις/ 1000 ασθενείς-χρόνο) είναι πολύ σπάνια (βλέπε 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

#### 4.9. Υπέρβαση της δοσολογίας

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις μετφορμίνης μέχρι 85 g, αν και έχει συμβεί 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

##### ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ

(A10BA02 : Γαστροεντερική οδός και μεταβολισμός)

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμικές ενέργειες, το οποίο χαμηλώνει και τη βασική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν παράγει υπογλυκαιμία.

Η μετφορμίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω 3 μηχανισμών:

(1) μείωση της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογενόλυση (2) στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης (3) και την καθυστέρηση της απορρόφησης της εντερικής γλυκόζης.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση του γλυκογόνου ενεργώντας επί της συνθάσης γλυκογόνου.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς όλων των τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT).

Στους ανθρώπους, ανεξάρτητα από τη δράση της επί της γλυκαιμίας, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκές ενέργειες επί του λιπιδικού μεταβολισμού. Αυτό έχει αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε

ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετοφορμίνη μειώνει τη συνολική χοληστερίνη και τη χοληστερίνη LDL και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα :

Η ανιχνευτική τυχαίοποιημένη μελέτη (UKPDS) έχει αποδείξει το μακροπρόθεσμο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος στο διαβήτη τύπου 2.

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

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

Για τη μετοφορμίνη που χρησιμοποιείται ως δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουλρία, το κέρδος σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει επαληθευθεί.

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

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### *Απορρόφηση:*

Ύστερα από χορήγηση δόσης μετοφορμίνης από το στόμα, ο μέγιστος χρόνος απορρόφησης είναι 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μετοφορμίνης ύστερα από χορήγηση δισκίου μετοφορμίνης των 500 mg ή των 850 mg είναι περίπου 50-60 % στα υγιή άτομα. Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, το μη απορροφημένο κλάσμα που ανακτάται στα κόπρανα είναι 20-30 %.

Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, η απορρόφηση μετοφορμίνης είναι κορεστική και ατελής.

Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης μετοφορμίνης είναι μη γραμμική.

Στις συνηθισμένες δόσεις μετοφορμίνης και τα συνηθισμένα προγράμματα δοσολογίας, οι σταθερές συγκεντρώσεις δυναμικής ισορροπίας στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και γενικά είναι μικρότερες από 1 mg/mL. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετοφορμίνης στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) δεν υπερέβησαν τα 4 mcg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει το βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση μετοφορμίνης. Ύστερα από χορήγηση δόσης 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 μειώσεων είναι άγνωστη.

### *Διανομή:*

Η δέσμευση της πρωτεΐνης στο πλάσμα είναι αμελητέα. Η μετοφορμίνη 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 διανομής. Το μέσο V<sub>d</sub> κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L.

### *Μεταβολισμός:*

Η μετοφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει αναγνωριστεί στον άνθρωπο.

#### *Αποβολή:*

Η κάθαρση της μετφορμίνης από τα νεφρά είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση και σωληνοειδή απέκκριση. Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, η εμφανής τελική ημίσεια ζωής αποβολής είναι περίπου 6.5 ώρες.

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

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκαλύπτουν κανένα ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους, σύμφωνα με συμβατικές μελέτες σχετικά με τη φαρμακολογία ασφαλείας, την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, τη γονοτοξικότητα, το καρκινογενετικό ενδεχόμενο και την αναπαραγωγή τοξικότητας.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Ποβιδόνη Κ 30

Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Υδροξεμελόζη

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Καμία ιδιαίτερη προφύλαξη κατά τη φύλαξη.

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

### **6.6. Οδηγίες χρήσεως, χειρισμού και απόρριψης (εφ' όσον χρειάζεται)**

Καμία ιδιαίτερη απαίτηση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**