

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Glucophage SR® 1000 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 1000 mg μετφορμίνη υδροχλωρική που αντιστοιχούν σε 780 mg βάσης μετφορμίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης

Λευκό έως υπόλευκο, κυκλικό, αμφίκυρτο δισκίο, με χαραγμένη στη μία πλευρά την ένδειξη «1000» και στην άλλη πλευρά «MERCCK».

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Μείωση του κινδύνου ή καθυστέρηση εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες, υπέρβαρους ασθενείς με IGT * ή / και IFG * και / ή αυξημένα επίπεδα HbA1C που:
 - βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης έκδηλου σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 5.1) και
 - εξακολουθούν να εξελίσσουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρά την εφαρμογή έντονων αλλαγών στον τρόπο ζωής για 3 έως 6 μήνες

Η θεραπεία με Glucophage SR πρέπει να βασίζεται σε μία βαθμολόγηση κινδύνου που περιλαμβάνει κατάλληλα μέτρα για τον έλεγχο της γλυκόζης του αίματος και στοιχεία για υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο (βλ. Παράγραφο 5.1).

Οι αλλαγές του τρόπου ζωής θα πρέπει να συνεχιστούν και μετά την έναρξη της μετφορμίνης, εκτός εάν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να το πράξει για ιατρικούς λόγους.

* IGT: μειωμένη ανοχή γλυκόζης, * IFG: Διαταραχή της γλυκόζης νηστείας

- Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς όταν η διαίτα και η άσκηση δεν αρκούν μόνες τους για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας. Το Glucophage SR μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους από του στόματος λαμβανόμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες, ή με ινσουλίνη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

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

Μείωση του κινδύνου ή καθυστέρηση της εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2

- Η μετφορμίνη πρέπει να εξετάζεται ως θεραπεία μόνο όταν οι εντατικές αλλαγές του τρόπου ζωής για 3 έως 6 μήνες δεν έχουν οδηγήσει σε επαρκή έλεγχο της γλυκόζης.
- Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με ένα δισκίο Glucophage SR 500 mg μία φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα.

- Μετά από 10 έως 15 ημέρες, συνιστάται η προσαρμογή της δόσης με βάση τις μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα (οι τιμές OGTT και / ή FPG και / ή HbA1C να είναι εντός της κανονικής κλίμακας). Μια αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 4 δισκία (2000 mg) μία φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα.
- Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση (κάθε 3-6 μήνες) της γλυκαιμικής κατάστασης (τιμή OGTT και / ή FPG και / ή HbA1c) καθώς και οι παράγοντες κινδύνου για την αξιολόγηση της συνέχισης, τροποποίησης ή διακοπής της θεραπείας.
- Απόφαση επανεξέτασης της θεραπείας απαιτείται επίσης εάν ο ασθενής εφαρμόσει στη συνέχεια βελτιώσεις στη διατροφή και / άσκηση ή εάν οι αλλαγές στην ιατρική κατάσταση επιτρέψουν την αύξηση των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής.

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

Το Glucophage SR 1000 mg θα πρέπει να λαμβάνεται μία φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα με μέγιστη συνιστώμενη δόση 2 δισκίων ημερησίως.

Το Glucophage SR 1000 mg προορίζεται ως θεραπεία συντήρησης για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με 1000 mg ή 2000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης. Κατά τη μετάβαση, η ημερήσια δόση του Glucophage SR πρέπει να είναι ισοδύναμη με την τρέχουσα ημερήσια δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν υδροχλωρική μετφορμίνη σε δόση άνω των 2000 mg ημερησίως, η μετάβαση στο Glucophage SR δεν συνιστάται.

Για τους ασθενείς που λαμβάνουν για πρώτη φορά υδροχλωρική μετφορμίνη, η συνήθης αρχική δόση του Glucophage SR είναι 500 mg μία φορά την ημέρα χορηγούμενη με το βραδινό γεύμα. 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.

Εάν ο έλεγχος της γλυκόζης του αίματος δεν επιτευχθεί με τη δόση Glucophage SR μία φορά ημερησίως σε μέγιστη δόση των 2000 mg ημερησίως, τότε θα πρέπει να εξεταστεί ένα δοσολογικό σχήμα των δύο δισκίων ημερησίως όπου και οι δύο δόσεις χορηγούνται με τροφή κατά τη διάρκεια του πρωινού και του βραδινού γεύματος. Εάν ο έλεγχος της γλυκόζης του αίματος δεν επιτευχθεί πάλι, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν θεραπεία με τυποποιημένα δισκία υδροχλωρικής μετφορμίνης σε μέγιστη δόση των 3000 mg ημερησίως.

Σε περίπτωση μετάβασης από θεραπεία με άλλο από του στόματος αντιδιαβητικό παράγοντα, η τιτλοποίηση πρέπει να αρχίζει με Glucophage SR 500 mg πριν από τη μετάβαση στο Glucophage SR 1000 mg όπως αναφέρεται και παραπάνω.

Συνδυασμός με ινσουλίνη:

Η υδροχλωρική μετφορμίνη και η ινσουλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυαστική θεραπεία για να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος της γλυκόζης του αίματος. Η συνήθης δόση έναρξης του Glucophage SR είναι 500 mg μια φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα, ενώ η δοσολογία ινσουλίνης ρυθμίζεται με βάση τις μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα. Μετά την τιτλοποίηση, πρέπει να εξεταστεί η μετάβαση στο Glucophage SR 1000.

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).

Δεν έχει αποδειχθεί όφελος σχετικά με τη μείωση του κινδύνου ή την καθυστέρηση της έναρξης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω (βλέπε παράγραφο 5.1), επομένως, δεν συνιστάται η έναρξη της μετφορμίνης σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε 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	Επιπρόσθετοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη
60-89	2000 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

Ελλείψει διαθέσιμων δεδομένων, το Glucophage SR δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα στην παράγραφο 6.1.
- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση).
- Διαβητικό προκώμα.
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 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. Συσσώρευση 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 οιοπνεύματος, 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 κόμα. Σε περίπτωση εμφάνισης ύποπτων συμπτωμάτων, ο ασθενής θα πρέπει να διακόψει τη χρήση μετοφορμίνης 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 μετοφορμίνη 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 μετοφορμίνης, η θεραπεία με μετοφορμίνη 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 μετοφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$ 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 μετοφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μια τακτική παρακολούθηση της καρδιακής και της νεφρικής λειτουργίας. Για τους ασθενείς με οξεία και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια, η μετοφορμίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Ηλικιωμένοι:

Λόγω των περιορισμένων δεδομένων θεραπευτικής αποτελεσματικότητας για τη μείωση του κινδύνου ή την καθυστέρηση του διαβήτη τύπου 2 σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, η έναρξη χορήγησης της μετοφορμίνης δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια οφειλόμενη σε σκιαγραφικά, έχοντας ως αποτέλεσμα την συσσώρευση μετοφορμίνης και την αύξηση του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης. Η μετοφορμίνη 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 μετοφορμίνη 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.

Άλλες προφυλάξεις:

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτά τους με τακτική κατανομή των ποσοτήτων λήψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν την υποθερμидική δίαιτα.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις 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 ή/και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που είναι γνωστό ότι προκαλούν ανεπάρκεια βιταμίνης B12. Σε περίπτωση υποψίας 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. σουλφονουλιδίες ή μεγλιτινίδια).

Το περιβλήμα των δισκίων ενδέχεται να υπάρχει στα κόπρανα. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτό είναι φυσιολογικό.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις 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 1.000 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 στην περιγεννητική φάση και στην περίοδο περί τη σύλληψη, 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 λαμβάνεται έχοντας 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 600 mg/kg/ημέρα, το οποίο είναι περίπου τρεις φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη ημερήσια δόση με βάση συγκρίσεις επιφάνειας σώματος.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και κατά συνέπεια δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

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. σουλφονουλουρίες, ινσουλίνη ή μεγλιτινίδια).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Glucophage SR ήταν παρόμοιου χαρακτήρα και σοβαρότητας με αυτή που αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Glucophage άμεσης απελευθέρωσης.

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 Glucophage SR.

Η συχνότητα εμφάνισης αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές: $\geq 1/10$, συχνές: $\geq 1/100$, $< 1/10$, όχι συχνές: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$, σπάνιες: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$, 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 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Μείωση απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων της στον ορό σε ασθενείς υπό μακροχρόνια χρήση μετφορμίνης. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη αυτή η αιτιολογία εάν ο ασθενής εμφανίζει μεγαλοβλαστική αναιμία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές

- Διαταραχές γεύσεως

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές

- Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, εμετός, διάρροια, κοιλιακός άλγος και απώλεια της όρεξης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν τις περισσότερες φορές κατά την έναρξη της θεραπείας και εξαφανίζονται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. 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.

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: Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: +357 22608607, Φαξ: + 357 22608669, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

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 ενέργειες, 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 ηπατικής γλυκόζης. Η μετφορμίνη διευκολύνει την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης, εν μέρει

- αυξάνοντας 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).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες η χρήση της μετφορμίνης συσχετίστηκε είτε με τη σταθερότητα του βάρους ή με τη μέτρια απώλεια βάρους.

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της επί της γλυκαιμίας, η μετφορμίνη έχει ευεργετική επίδραση επί του λιπιδικού μεταβολισμού. Αυτό έχει αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόσθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τη συνολική χοληστερίνη, τη χοληστερίνη LDL και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Παρόμοια δράση δεν έχει αποδειχθεί για τη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης, πιθανώς λόγω της βραδινής χορήγησης, μπορεί να εμφανιστεί αύξηση στα τριγλυκερίδια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μείωση του κινδύνου ή καθυστέρηση εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Η μελέτη DPP (Πρόγραμμα Πρόληψης του Διαβήτη) ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε ενήλικες που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα μιας εντατικής παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε σύγκριση με τη μετφορμίνη για την πρόληψη ή την καθυστέρηση της εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα κριτήρια ένταξης ήταν ηλικία ≥ 25 έτη, ο ΔΜΣ $\geq 24 \text{ kg} / \text{m}^2$ ($\geq 22 \text{ kg} / \text{m}^2$ για τους Ασιατες- Αμερικανούς) και η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη σε συνδυασμό με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα $95\text{-}125 \text{ mg} / \text{dL}$ (ή $\leq 125 \text{ mg} / \text{dL}$ για Αμερικανούς Ινδιάνους). Οι ασθενείς είτε έλαβαν θεραπεία με εντατική παρέμβαση στον τρόπο ζωής, είτε $2 \times 850 \text{ mg}$ μετφορμίνη και βασική αλλαγή τρόπου ζωής, είτε εικονικό φάρμακο και βασική αλλαγή τρόπου ζωής.

Οι βασικές μέσες τιμές των βασικών παραμέτρων των συμμετεχόντων στη μελέτη DPP ($n=3,234$ για 2.8 έτη) ήταν: Ηλικία 50.6 ± 10.7 έτη, τιμές γλυκόζης πλάσματος νηστείας $106.5 \pm 8.3 \text{ mg/dL}$, τιμές γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μετά από φόρτιση γλυκόζης $164.6 \pm 17.0 \text{ mg/dL}$, και BMI $34.0 \pm 6.7 \text{ kg/m}^2$. Η εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής όπως και η χρήση μετφορμίνης μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης σε κλινικά έκδηλο διαβήτη συγκριτικά με το placebo, σε ποσοστό 58% (95% CI 48-66%) και 31% (95% CI 17-43%), αντίστοιχα.

Το πλεονέκτημα της παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε σύγκριση με τη μετφορμίνη ήταν μεγαλύτερο σε πιο ηλικιωμένα άτομα.

Οι ασθενείς που επωφελήθηκαν περισσότερο από τη θεραπεία με μετφορμίνη είχαν ηλικία κάτω των 45 ετών, με ΔΜΣ ίσο ή πάνω από 35 kg/m^2 , τιμές γλυκόζης 2 ώρες μετά τη λήψη γλυκόζης από 9,6

έως 11,0 mmol / l, και μία αρχική τιμή HbA_{1c} ίση ή μεγαλύτερη του 6,0% ή με ιστορικό διαβήτη κύησης.

Για να αποφευχθεί η εμφάνιση ενός περιστατικού έκδηλου διαβήτη κατά τη διάρκεια των τριών ετών σε ολόκληρο τον πληθυσμό της DPP, 6,9 ασθενείς έπρεπε να συμμετάσχουν στην ομάδα εντατικής αλλαγής του τρόπου ζωής και 13,9 στην ομάδα της μετφορμίνης. Το σημείο εμφάνισης σωρευτικής επίπτωσης σακχαρώδους διαβήτη ίση με 50% καθυστέρησε περίπου τρία χρόνια στην ομάδα της μετφορμίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη DPPOS (Μελέτη έκβασης του Προγράμματος Πρόληψης του Διαβήτη) είναι η μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης των ασθενών που μετείχαν στην μελέτη DPP στην οποία συμπεριλήφθηκαν περισσότεροι από το 87% του αρχικού πληθυσμού της DPP.

Στους συμμετέχοντες στη μελέτη DPPOS (n=2776), η σωρευτική επιπτωση διαβήτη στα 15 έτη ήταν 62% σε αυτούς που έλαβαν placebo, 56% σε αυτούς που έλαβαν μετφορμίνη και 55% σε αυτούς που προέβησαν σε εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής. Η αδρή συχνότητα εμφάνισης διαβήτη ήταν 7.0, 5.7 και 5.2 περιπτώσεις ανά 100 ανθρωποέτη στους ασθενείς που έλαβαν placebo, μετφορμίνη και εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής αντίστοιχα. Η μείωση του κινδύνου εμφάνισης διαβήτη ήταν 18% (αναλογία κινδύνου (HR) 0.82, 95% CI 0.72–0.93; p=0.001) για τους συμμετέχοντες που έλαβαν μετφορμίνη και 27% (HR 0.73, 95% CI 0.65–0.83; p<0.0001) για τους συμμετέχοντες με εντατική αλλαγή του τρόπου ζωής, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. Για το συνολικό μικροαγγειακό τελικό σημείο της νεφροπάθειας, της αμφιβληστροειδοπάθειας και της νευροπάθειας, το αποτέλεσμα δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των ομάδων θεραπείας, αλλά μεταξύ των συμμετεχόντων που δεν είχαν αναπτύξει διαβήτη κατά τη διάρκεια της DPP / DPPOS, ο επιπολασμός της συνολικής μικροαγγειακής έκβασης ήταν 28% χαμηλότερος σε σύγκριση με εκείνους που είχαν αναπτύξει διαβήτη (Αναλογία κινδύνου 0.72, 95% CI 0.63–0.83; p<0.0001). Δεν υπάρχουν προοπτικά συγκριτικά δεδομένα για την επίδραση της μετφορμίνης σε μακροαγγειακές εκβάσεις σε ασθενείς με IGT και / ή IFG και / ή αυξημένη HbA_{1c}.

Οι δημοσιευμένοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνουν: Ασιατική ή αφρικανική προέλευση, ηλικία άνω των 40 ετών, δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, παχυσαρκία ή το υπέρβαρο του σώματος, οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη κύησης, και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (ΣΠΩ).

Πρέπει να δοθεί προσοχή στις τρέχουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για τον ορισμό του προδιαβήτη.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να εντοπίζονται με βάση μια επικυρωμένη μέθοδο αξιολόγησης κινδύνου.

Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) έχει αποδείξει το μακροπρόθεσμο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη άμεσης αποδέσμευσης ως θεραπεία πρώτης γραμμής μετά από αποτυχία με δίαιτα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε υπέρβαρους 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/ 1.000 ασθενείς-χρόνο) έναντι δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο), p=0,0023, και έναντι της ομάδας συνδυασμένης σουλφονουλιδίας και της ομάδας μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο), p=0,0034.
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που έχει σχέση με το διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο, p=0,017

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετορμίνη 13,5 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο έναντι δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο ($p=0,011$), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονυλουρίας και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο ($p=0,021$)
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετορμίνη 11 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο ($p=0,01$).

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση δόσης από το στόμα του δισκίου παρατεταμένης αποδέσμευσης, η απορρόφηση της μετορμίνης καθυστερεί σημαντικά συγκριτικά με το δισκίο άμεσης αποδέσμευσης με T_{max} στις 7 ώρες (T_{max} για το δισκίο άμεσης αποδέσμευσης είναι 2,5 ώρες).

Σε σταθερή κατάσταση, όπως και με τη σύνθεση της άμεσης αποδέσμευσης, η τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα C_{max} και η AUC δεν αυξάνονται αναλογικά με τη χορηγούμενη δόσολογία. Η AUC μετά από μία χορηγούμενη από του στόματος δόση 2000 mg δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης μετορμίνης είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση 1000 mg δισκίων άμεσης αποδέσμευσης μετορμίνης.

Η μεταβλητότητα της C_{max} και της AUC της μετορμίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι ανάλογη με εκείνη που παρατηρήθηκε με δισκία άμεσης αποδέσμευσης μετορμίνης.

Η AUC μειώνεται κατά 30% (τόσο η C_{max} όσο και η T_{max} δεν επηρεάζονται).

Όταν το δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης χορηγείται σε συνθήκες νηστείας, η AUC μειώνεται κατά 30% (τόσο η C_{max} όσο και η T_{max} δεν επηρεάζονται).

Η απορρόφηση μετορμίνης από τη σύνθεση της παρατεταμένης αποδέσμευσης δε μεταβάλλεται από το γεύμα.

Δεν παρατηρείται συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μέχρι και 2000 mg μετορμίνης στη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος 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 κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (V_d) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

Η κάθαρση της μετορμίνης από τους νεφρούς είναι $> 400 \text{ ml/min}$, δείχνοντας ότι η μετορμίνη 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 μετορμίνης 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 μετορμίνη 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)

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

Μαγνήσιο στεατικό, καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη νατρίου (καρμελλόζη νατριούχος), υπρομελλόζη.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 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

28 δισκία σε συσκευασία τύπου κυψέλης από φύλλο αλουμινίου +PVC ή PVC/PVDC (60 g/m² or 90g/m²).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

MERCK A.E.

Λ. Κηφισίας 41-45 (Κτίριο Β)

151 23 Μαρούσι

Τηλ: +30 210 6165100

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

022949

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

23/05/2019 / 15/01/2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2025