

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Retaform 1000 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης περιέχει 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης που αντιστοιχεί σε 780 mg μετφορμίνης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Λευκό ή υπόλευκο, σε σχήμα καψακίου, 21,10 mm x 10,10 mm μη επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «XR1000» στη μία πλευρά και χωρίς καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες, ειδικά σε υπέρβαρους ασθενείς, όταν η διαίτα και η άσκηση μόνες τους δεν καταλήγουν σε επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης Retaform μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία ή ως συνδυασμό με άλλους από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες, ή με ινσουλίνη.

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

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

*Μονοθεραπεία και συνδυασμός με άλλους από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2*

- Η συνήθης δόση έναρξης είναι 500 mg μία φορά την ημέρα.
- Μετά από 10 με 15 ημέρες, συνιστάται προσαρμογή της δοσολογίας βάσει των μετρήσεων της γλυκόζης του αίματος. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 4 δισκία Retaform 500 mg ημερησίως.
- Οι αυξήσεις της δοσολογίας πρέπει να γίνονται σε πολλαπλάσια των 500 mg κάθε 10 – 15 ημέρες, μέχρι το μέγιστο των 2000 mg μία φορά την ημέρα με το βραδινό γεύμα. Εάν δεν επιτυγχάνεται γλυκαιμικός έλεγχος με Retaform 2000 mg μία φορά την ημέρα, πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης Retaform δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 1000 mg δύο φορές την ημέρα, και με τις δύο δόσεις χορηγούμενες με φαγητό. Εάν εξακολουθεί να μην επιτυγχάνεται γλυκαιμικός έλεγχος, πρέπει να γίνει μετάταξη των ασθενών στα συμβατικά δισκία μετφορμίνης σε μία μέγιστη δόση των 3000 mg ημερησίως.

- Σε ασθενείς που είναι ήδη σε θεραπεία με δισκία μετφορμίνης, η δόση έναρξης του Retaform δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να είναι ισοδύναμη με την ημερήσια δόση δισκίων μετφορμίνης άμεσης αποδέσμευσης. Σε ασθενείς που είναι σε θεραπεία με μετφορμίνη πάνω από 2000 mg ημερησίως, η μετάταξη σε Retaform δεν συνιστάται.
- Εάν πρόκειται να γίνει μετάταξη από άλλον από του στόματος αντιδιαβητικό παράγοντα: διακόψτε τον άλλον παράγοντα και ξεκινήστε το Retaform δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης στη δόση που υποδεικνύεται παραπάνω.
- Τα Retaform 750 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης ή Retaform 1000 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης προορίζονται για ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε θεραπεία με δισκία μετφορμίνης (παρατεταμένης ή άμεσης αποδέσμευσης).
- Η δόση του Retaform 750 mg ή του Retaform 1000 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να είναι ισοδύναμη με την ημερήσια δόση των δισκίων μετφορμίνης (παρατεταμένης ή άμεσης αποδέσμευσης), μέχρι μιας μέγιστης δόσης 1500 mg ή 2000 mg αντίστοιχα, η οποία χορηγείται με το βραδινό γεύμα.

#### *Συνδυασμός με ινσουλίνη:*

Η υδροχλωρική μετφορμίνη και η ινσουλίνη μπορεί να χορηγηθούν σε συνδυασμένη θεραπεία ώστε να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα. Η συνήθης αρχική δόση της υδροχλωρικής μετφορμίνης σε δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι 500 mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα με το βραδινό φαγητό, ενώ η δόσης της ινσουλίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ήδη θεραπεία με μετφορμίνη και ινσουλίνη σε συνδυασμένη θεραπεία, η δόση του Retaform 750 mg ή του Retaform 1000 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης πρέπει να είναι ισοδύναμη με την ημερήσια δόση δισκίων μετφορμίνης μέχρι ενός μέγιστου 1500 mg ή 2000 mg αντίστοιχα, η οποία χορηγείται με το βραδινό γεύμα, ενώ η δοσολογία ινσουλίνης προσαρμόζεται βάσει των μετρήσεων της γλυκόζης του αίματος

#### *Ηλικιωμένοι ασθενείς:*

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).

#### *Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια*

Ο GFR θα πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον ετησίως στη συνέχεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω προόδου της νεφρικής δυσλειτουργίας και στους ηλικιωμένους, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται συχνότερα, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

GFR (mL /min)	Συνολική μέγιστη ημερήσια δόση	Πρόσθετες εκτιμήσεις
60 - 89	2000 mg	Η μείωση της δόσης πρέπει να εκτιμηθεί σε σχέση με την μείωση της νεφρικής λειτουργίας
45 -59	2000 mg	Οι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης (βλέπε παράγραφο 4.4) πρέπει να επανεξεταστούν πριν την εξεταστεί η έναρξη θεραπείας με μετφορμίνη. Η αρχική δόση είναι το πολύ, το μισό της μέγιστης δόσης.
30 - 44	1000 mg	
< 30	-	Η χορήγηση Μετφορμίνης αντενδείκνυται

--	--	--

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Απουσία διαθέσιμων δεδομένων, το Retaform δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στα παιδιά.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Οποιοδήποτε τύπου οξεία μεταβολική οξέωση (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση)
- Διαβητικό προκώμα
- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min)
- Οξείες καταστάσεις που ενδεχομένως συνοδεύονται από μεταβολή της νεφρικής λειτουργίας όπως:
  - αφυδάτωση,
  - βαριά λοίμωξη,
  - καταπληξία
- Νόσημα το οποίο μπορεί να προκαλέσει ιστική υποξία (ιδίως η οξεία φάση ή η επιδείνωση χρόνιας νόσου) όπως:
  - άρση αντιρρόπησης καρδιακής ανεπάρκειας,
  - 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, μια πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή, μεταβολική επιπλοκή, εμφανίζεται συχνότερα σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή της καρδιοαναπνευστικής νόσου ή της σήψης. Η συσσώρευση μετοφορμίνης εμφανίζεται σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετος, πυρετός ή μειωμένη πρόσληψη υγρών), η χορήγηση μετοφορμίνης πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και συνιστάται να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να ενημερώνουν τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Η χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλέσουν οξεία βλάβη στη νεφρική λειτουργία (όπως τα αντιυπερτασικά, τα διουρητικά και τα ΜΣΑΦ) πρέπει να ξεκινά με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοφορμίνη. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για τη γαλακτική οξέωση είναι η υπερβολική κατανάλωση οινόπνευματος, η ηπατική ανεπάρκεια, ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η κέτωση, η παρατεταμένη νηστεία και οποιοσδήποτε καταστάσεις που συνδέονται με την υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5)

Οι ασθενείς και / ή οι φροντιστές πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεία δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, μυϊκές κράμπες, εξασθένηση και υποθερμία που ακολουθείται από κόμα. Σε περίπτωση ύποπτων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να διακόψει τη λήψη μετοφορμίνης και να αναζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μειωμένο pH αίματος (<7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού στο πλάσμα (> 5 mmol / L) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού / πυροσταφυλικού.

##### **Νεφρική λειτουργία:**

Ο GFR πρέπει να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και τακτικά στη συνέχεια, βλέπε παράγραφο 4.2. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR < 30 mL / min και θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά παρουσία συνθηκών που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, βλέπε παράγραφο 4.3.

### **Καρδιακή λειτουργία**

Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο υποξίας και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η μετφορμίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με τακτική παρακολούθηση της καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας.

Σε ασθενείς με οξεία και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια, η μετφορμίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

### **Διαχείριση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων:**

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιωμένων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια επαγόμενη από σκιαγραφικό, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

### **Χειρουργική επέμβαση:**

Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης υπό γενική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή την συνέχιση της από του στόματος σίτισης και υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή.

### **Άλλες προφυλάξεις:**

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν τη διαίτά τους με μία κανονική κατανομή πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν την υποθερμιδική διαίτά τους.

Οι συνήθεις εργαστηριακοί έλεγχοι για την παρακολούθηση του διαβήτη πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά.

Η μετφορμίνη μόνη της δεν προκαλεί ποτέ υπογλυκαιμία, αν και πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά (π.χ. σουλφονουλourίες ή μεγλιτινίδες).

Τα κελύφη του δισκίου μπορεί να εμφανίζονται στα κόπρανα. Οι ασθενείς να ενημερώνονται ότι αυτό είναι φυσιολογικό.

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

### **Η ταυτόχρονη χρήση δεν συνιστάται**

#### **Οινόπνευμα**

Η οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περίπτωση:

- νηστείας ή υποσιτισμού,
- ηπατικής ανεπάρκειας

### Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν από ή κατά τον χρόνο της διαδικασίας απεικόνισης και να μην αρχίσει ξανά μέχρι τουλάχιστον 48 ώρες μετά, υπό την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει αξιολογηθεί εκ νέου και διαπιστωθεί ότι είναι σταθερή (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα ενδέχεται να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, το οποίο ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των επιλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ΜΕΑ, , ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, ιδίως διουρητικών της αγκύλης. Κατά την έναρξη ή χρήση τέτοιων προϊόντων 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 μειώσουν την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- Επαγωγείς του OCT1 (όπως η ριφαμπικίνη) μπορεί να αυξήσουν 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 μειώσουν την νεφρική αποβολή της μετφορμίνης και κατά συνέπεια να οδηγήσουν σε αύξηση της συγκέντρωσης της μετφορμίνης στο πλάσμα.
- Αναστολείς του OCT1 και OCT2 (όπως κριζοτινίμη, ολαπαρίμη) μπορεί να μεταβάλλουν την αποτελεσματικότητα και τη νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης.

Συνιστάται επομένως προσοχή, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όταν αυτά τα φάρμακα συγχορηγούνται με μετφορμίνη, καθώς η συγκέντρωση 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

Ο μη ελεγχόμενος διαβήτης κατά την κύηση (διαβήτης κύησης ή προϋπάρχων) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και περιγεννητικής θνησιμότητας.

Περιορισμένος αριθμός δεδομένων από τη χρήση της μετφορμίνης σε έγκυες γυναίκες δεν δείχνει αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στην ανάπτυξη μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3).

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται ο διαβήτης να μην θεραπεύεται με μετφορμίνη, αλλά να χρησιμοποιείται ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος σε όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικά επίπεδα, προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος εμβρυϊκών δυσπλασιών.

### Γαλουχία

Η μετορμίνη 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 μετορμίνη. 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 μετορμίνη 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 μετορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και κατά συνέπεια δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

Ωστόσο, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η υδροχλωρική μετορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (π.χ. σουλφονουλιδίες, ινσουλίνη, ή μεγλιτινίδια).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος και σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, η αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με υδροχλωρική μετορμίνη στην μορφή δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης ήταν παρόμοιας φύσης και σοβαρότητας με εκείνη που αναφέρθηκε σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υδροχλωρική μετορμίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Κατά την έναρξη της θεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις εξαφανίζονται αυτόματα.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης υδροχλωρικής μετορμίνης.

Η συχνότητα εμφάνισης αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  και  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  και  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  και  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

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

### Διαταραχές μεταβολισμού και της θρέψης

#### *Πολύ σπάνιες:*

- Γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Μείωση απορρόφησης της βιταμίνης B<sub>12</sub> με μείωση των επιπέδων της στον ορό σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με μετορμίνη. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη αυτή η αιτιολογία όταν ο ασθενής εμφανίζει μεγαλοβλαστική αναιμία.

### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

#### *Συχνές:*

Διαταραχές γεύσεως

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού:

##### *Πολύ συχνές:*

Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος, 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. Βραδεία αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει επίσης τη γαστρεντερική ανεκτικότητα.

#### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

##### *Πολύ σπάνιες:*

Μεμονωμένες αναφορές: διαταραχές στις ηπατικές δοκιμασίες ή ηπατίτιδα που εξαφανίζονται με τη διακοπή της μετοφομίνης.

#### 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, τηλ: +30 213 2040380/337, φαξ: + 30 210 6549585, ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετοφομίνης μέχρι 85 g, αν και έχει συμβεί γαλακτική οξέωση υπό τέτοιες συνθήκες. Η υπέρβαση της δοσολογίας ή οι συνακόλουθοι κίνδυνοι της υδροχλωρικής μετοφομίνης 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 απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετοφομίνης είναι η αιμοκάθαρση.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, εξαιρουμένων των ινσουλινών. Διγουανίδια  
Κωδικός ATC: A10BA02.

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

Η μετοφομίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω 3 μηχανισμών:

- στο ήπαρ, μειώνοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης,
- στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης και
- καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Η μετοφομίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση του γλυκογόνου ενεργώντας επί της συνθετάσης γλυκογόνου.



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

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της επί της γλυκαιμίας, η μετφορμίνη άμεσης αποδέσμευσης έχει ευνοϊκές επιδράσεις επί του μεταβολισμού των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μέσης διάρκειας ή μεγάλης διάρκειας κλινικές δοκιμές: η μετφορμίνη άμεσης αποδέσμευσης μειώνει τη συνολική χοληστερίνη, τη χοληστερίνη LDL και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Δεν έχει αποδειχθεί παρόμοια δραστηριότητα με τη μορφή της παρατεταμένης αποδέσμευσης, πιθανώς λόγω της χορήγησης το βράδυ, και είναι πιθανό να παρατηρηθεί αύξηση των τριγλυκεριδίων.

### Κλινική αποτελεσματικότητα:

#### **Θεραπεία του 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, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με μετφορμίνη άμεσης αποδέσμευσης ως πρώτη γραμμή θεραπείας μετά την αποτυχία της δίαιτας.

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

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οιασδήποτε επιπλοκής που έχει σχέση με το διαβήτη στην ομάδα μετφορμίνης (29,8 συμβάματα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο) έναντι μόνο δίαιτας (43,3 συμβάματα/1.000 ασθενείς-χρόνο),  $p=0,0023$ , και έναντι του συνδυασμού των ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουλουρία και της ομάδας μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40,1 συμβάματα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο),  $p=0,0034$ .
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που έχει σχέση με το διαβήτη: μετφορμίνη 7.5 συμβάματα/1000 ασθενείς-χρόνο, μόνο δίαιτα 12,7 συμβάματα/ 1.000 ασθενείς-χρόνο,  $p=0,017$ ;
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13.5 συμβάματα/1000 ασθενείς-χρόνο έναντι μόνο δίαιτας 20.6 συμβάματα/1000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,011$ ), και έναντι του συνδυασμού των ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουλουρία και της ομάδας μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάματα/1000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,021$ ),
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 περιστατικά/ 1000 ασθενείς-χρόνο, μόνο δίαιτα 18 περιστατικά/ 1.000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,01$ ).

Το ανωτέρω αναφερόμενο όφελος σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει επαληθευθεί όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σαν 2<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία.

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

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση δισκίου παρατεταμένης απελευθέρωσης μετφορμίνης 500 mg, η απορρόφηση μετφορμίνης καθυστερεί σημαντικά σε σύγκριση με το δισκίο άμεσης απελευθέρωσης ( $T_{max}$  που επιτυγχάνεται σε 2,5 ώρες) με  $T_{max}$  7 ωρών

Κατόπιν μίας από του στόματος χορήγησης 1500 mg ή 750mg υδροχλωρικής μεφορμίνης δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης, η μέση μέγιστη συγκέντρωση των 1193 ng/ml στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 5 ώρες κατά διάμεση τιμή και με εύρος από 4 έως 12 ώρες. Έχει δειχθεί ότι τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης των 750 mg υδροχλωρικής μεφορμίνης ήταν βιοϊσοδύναμα με τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 500 mg υδροχλωρικής μεφορμίνης όταν χορηγείται δόση 1500 mg σε σχέση με τη  $C_{max}$  και την AUC σε υγιείς εθελοντές σε κατάσταση νηστείας και μετά από χορήγηση τροφής.

Μετά από μία χορήγηση από το στόμα ενός δισκίου μεφορμίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης μετά από γεύμα, οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα εκ 1214 ng / ml επιτυγχάνονται κατά μέσο όρο σε διάστημα 5 ωρών με εύρος 4 έως 10 ωρών. Τα δισκία παρατεταμένης απελευθέρωσης μεφορμίνης 1000 mg έχουν αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμα με δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μεφορμίνης 500 mg σε δόση 1000 mg σε σχέση με τη  $C_{max}$  και την AUC σε υγιή άτομα μετά από γεύμα και με άδειο στομάχι.

Σε σταθερή κατάσταση, ομοίως με τη μορφή της άμεσης αποδέσμευσης, η  $C_{max}$  και η AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) δεν αυξάνονται αναλογικά προς τη χορηγούμενη δοσολογία.

Μετά την από του στόματος χορήγηση 2000mg υδροχλωρικής μεφορμίνης σε μορφή δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης, η AUC είναι όμοια με αυτή που παρατηρείται μετά από χορήγηση 1000 mg μεφορμίνης άμεσης αποδέσμευσης δις ημερησίως (b.i.d.).

Η διακύμανση της  $C_{max}$  και της AUC της μεφορμίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης στο ίδιο άτομο, είναι συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται με τη μεφορμίνη άμεσης αποδέσμευσης.

Όταν 2 δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης μεφορμίνης 500 mg χορηγούνται μετά το φαγητό, η AUC αυξάνεται κατά 70% (αύξηση της  $C_{max}$  κατά 18% και η  $T_{max}$  επιμηκύνθηκε ελαφρώς κατά περίπου 1 ώρα ) σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Όταν 1 δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης μεφορμίνης 1000mg χορηγείται μετά το φαγητό, η AUC αυξάνεται κατά περίπου 77% (η  $C_{max}$  αυξάνεται κατά 26% και η  $T_{max}$  επιμηκύνεται ελαφρώς κατά 1 ώρα) σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας.

Δεν παρατηρείται συσσώρευση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δισκίων μεφορμίνης έως 2000 mg.

### Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι αμελητέα. Η μεφορμίνη 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 μεφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο.

### Αποβολή

Η κάθαρση της μεφορμίνης από τους νεφρούς είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η μεφορμίνη αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση και σωληναριακή 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 μεφορμίνης στο πλάσμα.

### Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες πληθυσμού

### Νεφρική ανεπάρκεια

Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι ανεπαρκή και δεν μπορεί να γίνει αξιόπιστη εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης στη μεθορμίνη σε αυτή την υπο-ομάδα ασθενών, συγκριτικά με τους ασθενείς οι οποίοι έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επομένως, η προσαρμογή της δοσολογίας θα πρέπει να γίνεται με βάση κλινικά κριτήρια αποτελεσματικότητας/ανοχής (βλέπε 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, αναπαραγωγική τοξικότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαγνήσιο στεατικό  
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο  
Ποβιδόνη Κ30  
Υπρομελλόζη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

Τα δισκία διατίθεται σε συσκευασίες κυψέλης (blister) από PVC/Aluminium οι οποίες περιέχουν 28 ή 56 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη κυκλοφορίας.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

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

Win Medica A.E.  
Οιδίποδος 1-3 & Παράδρομος Αττικής Οδού 33-35  
152 38 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα  
Τηλ.: +30 210 74 88 821

Fax: +30 210 74 88 827  
email: [info@winmedica.gr](mailto:info@winmedica.gr)

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

18485/17/18-05-2018 (Ορθή επανάληψη: 18-06-2018)

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18/05/2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

18/05/2018