

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

### 1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

SUKONTROL 850 mg, Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για έκδοχα βλέπε 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

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

- Σε ενήλικες το SUKONTROL επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 850 mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους από του στόματος λαμβανόμενους αντιδιαβητικούς παράγοντες, ή με ινσουλίνη.
- Σε παιδιά άνω των 10 ετών και εφήβους το SUKONTROL επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 850 mg μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

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

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χρήσης

##### Ενήλικες:

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

-Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 1 δισκίο SUKONTROL 850 mg 2 έως 3 φορές την ημέρα χορηγούμενο κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος. Ύστερα από 10 έως 15 ημέρες, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστροεντερική ανεκτικότητα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση μετφορμίνης είναι 3g την ημέρα.

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

##### *Συνδυασμός με ινσουλίνη*

Η μετφορμίνη και η ινσουλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμένη θεραπεία για να επιτύχουν καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος. Η

μετφορμίνη δίδεται στη συνήθη 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 μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση μετφορμίνης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

Απαιτείται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### **Παιδιά και έφηβοι:**

*Μονοθεραπεία και συνδυασμός με ινσουλίνη*

- Το SUKONTROL επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 850 mg μπορεί να χορηγείται σε παιδιά από 10 ετών και εφήβους.
- Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 1 δισκίο SUKONTROL 850 mg μία φορά την ημέρα χορηγούμενο κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος.
- Ύστερα από 10 έως 15 ημέρες, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστροεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση μετφορμίνης είναι 2g την ημέρα, χορηγούμενη σε 2 ή 3 δόσεις.

#### **4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική μετφορμίνη ή σε οιοδήποτε από τα έκδοχα.
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα.
- Νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60ml/λεπτό).
- Οξείες καταστάσεις που ενδεχομένως συνοδεύονται από επηρεασμένη νεφρική λειτουργία όπως:
  - αφυδάτωση
  - βαρεία λοίμωξη
  - καταπληξία
  - ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων (βλέπε παρ. 4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).
- Οξεία ή χρόνια πάθηση 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
- Γαλουχία.

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### **Προειδοποιήσεις:**

##### **Γαλακτική οξέωση**

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

Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έπαιρναν μετφορμίνη, 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 οινόπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια καθώς και οιαδήποτε κατάσταση που σχετίζεται με υποξία.

#### Διάγνωση:

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

#### **Νεφρική λειτουργία**

Επειδή η μετφορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, 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. Πρέπει να δίδεται μεγάλη προσοχή σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να εξασθενήσει, όπως π.χ. όταν αρχίζει θεραπεία κατά της υπέρτασης ή διουρητική θεραπεία ή στην αρχή θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

#### **Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου**

Επειδή η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η μετφορμίνη 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 (Δείτε παρ. 4.5).

#### **Χειρουργική**

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

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Η διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί πριν ξεκινήσει η θεραπεία με μετφορμίνη.

Καμία επίδραση της μετφορμίνης στην ανάπτυξη και στην εφηβεία δεν έχει ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών διάρκειας ενός έτους αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία ως προς αυτά τα ειδικά σημεία. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της

επίδρασης της μετφορμίνης σε αυτές τις παραμέτρους, σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη, ιδιαίτερα όταν αυτά βρίσκονται στην προεφηβική ηλικία.

### **Παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών**

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

### **Άλλες προφυλάξεις**

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

### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα 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 (δείτε παρ. 4.4)**

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

Η μετφορμίνη 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 (συστηματική χορήγηση και τοπική εφαρμογή), οι βήτα 2 αναστολείς και τα διουρητικά έχουν ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση.*

Ενημερώστε τον ασθενή και εφαρμόστε 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 (ΜΕΑ) 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. Κύηση και γαλουχία**

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα 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 παρ. 5.3).

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

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Δεν υπάρχουν παρόμοια στοιχεία για τους ανθρώπους, συνεπώς όταν αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της μετφορμίνης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σημασία του φαρμάκου για τη μητέρα.

#### **4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η μονοθεραπεία με SUKONTROL επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο 850mg δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και κατά συνέπεια δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης οχημάτων ή τη χρήση μηχανών.

Ωστόσο, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (σουλφονουλιδίες, ινσουλίνη, ρεπαγλινίδιο).

#### **4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές:  $\geq 1/10$ , συχνές:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , ασυνήθεις:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ , σπάνιες:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , πολύ σπάνιες:  $< 1/10.000$  και μεμονωμένα περιστατικά.

##### *Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης*

Πολύ σπάνιες: Μείωση απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων της στον ορό σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη.

Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη αυτή η αιτιολογία όταν ο ασθενής εμφανίζει μεγαλοβλαστική αναιμία.

Πολύ σπάνιες: Γαλακτική οξέωση (βλέπε 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

##### *Διαταραχές του νευρικού συστήματος*

Συχνές: Διαταραχές γεύσεως

##### *Γαστρεντερικές διαταραχές*

Πολύ συχνές: Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος, διάρροια,

κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν τις περισσότερες φορές κατά την έναρξη της θεραπείας και εξαφανίζονται αυτόματα στις περισσότερες περιπτώσεις. Για να αποτραπούν αυτά τα γαστρεντερικά συμπτώματα, συνιστάται το SUKONTROL να λαμβάνεται σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα κατά τη διάρκεια του γεύματος ή μετά το γεύμα.

Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει επίσης τη γαστρεντερική ανεκτικότητα.

#### *Ηπατοχολικές διαταραχές*

Μεμονωμένα περιστατικά: Διαταραχές στις ηπατικές δοκιμασίες ή ηπατίτιδα που αποδράμουν με τη διακοπή της μεθορμίνης

#### *Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού*

Πολύ σπάνιες: Δερματικές αντιδράσεις όπως ερύθημα, κνησμός, κνίδωση.

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

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

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

ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ: 2107793777

## **5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ

(A10BA02: Γαστροεντερική οδός και μεταβολισμός)

Η μεθορμίνη 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, όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Η μεθορμίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω 3 μηχανισμών:

(1) στο ήπαρ, μείωση της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης αναστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση (2) στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης (3) και καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Η μεθορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση του γλυκογόνου

ενεργώντας επί της συνθετάσης 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 λιπιδιικού μεταβολισμού. Αυτό έχει αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τη συνολική χοληστερίνη, 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 σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

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

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οιασδήποτε 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 σουλφονουλουρίας 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/1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-χρόνο  $p=0,017$ .
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-χρόνο έναντι δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,011$ ), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονουλουρίας και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,021$ ).
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-χρόνο ( $p=0,01$ ).

Όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σαν δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία, το ανωτέρω αναφερόμενο όφελος σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει επαληθευθεί.

Στο διαβήτη τύπου 1, ο συνδυασμός μετφορμίνης και ινσουλίνης έχει χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς, αλλά το ανωτέρω αναφερόμενο κλινικό όφελος αυτού του συνδυασμού δεν έχει επίσημα επαληθευθεί. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο πληθυσμό παιδιών ηλικίας 10 - 16 ετών που λάμβαναν θεραπεία για 1 χρόνο έδειξαν παρόμοια απόκριση στη γλυκαιμική ρύθμιση με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση:**

Ύστερα από χορήγηση δόσης μετφορμίνης από το στόμα, ο μέγιστος χρόνος απορρόφησης είναι 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μετφορμίνης

ύστερα από χορήγηση δισκίου SUKONTROL 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 μετφορμίνης είναι κορεστή και ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης μετφορμίνης είναι μη γραμμική.

Στις συνήθεις δόσεις μετφορμίνης και τα συνήθη προγράμματα δοσολογίας, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και γενικά είναι μικρότερες από 1 µg/mL. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δεν υπερέβησαν τα 4 mcg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει το βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση της μετφορμίνης.

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.

#### **Κατανομή:**

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

#### **Μεταβολισμός:**

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

#### **Αποβολή:**

Η κάθαρση της μετφορμίνης από τους νεφρούς είναι > 400 ml/mn, δείχνοντας ότι η μετφορμίνη 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 μετφορμίνης στο πλάσμα.

#### **Παιδιά:**

*Μελέτη εφάπαξ δόσης:* Μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσης μετφορμίνης 500 mg, το φαρμακοκινητικό προφίλ της μετφορμίνης στα παιδιά ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

*Μελέτη πολλαπλών δόσεων:* Τα στοιχεία περιορίζονται σε μόνο μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μετφορμίνης 500 mg BID (δύο φορές) για 7 ημέρες σε παιδιά ασθενείς η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και η συστηματική έκθεση ( $AUC_{0-t}$ ) μειώθηκαν περίπου κατά 33% και 40% αντίστοιχα, σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που λάμβαναν



επαναλαμβανόμενες δόσεις μετφορμίνης 500 mg BID για 14 ημέρες. Καθώς η δόση για κάθε ασθενή ρυθμίζεται με βάση το γλυκαιμικό έλεγχο, το γεγονός αυτό είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

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

Τα προκλινικά στοιχεία δεν αποκαλύπτουν κανένα ιδιαίτερο κίνδυνο για τους ανθρώπους, σύμφωνα με τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, γονοτοξικότητας, δυναμικού καρκινογένεσης και τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1. Κατάλογος με τα έκδοχα:**

Sodium Starch Glycolate, Starch Maize, Povidone, Silica Anhydrous Colloidal, Magnesium Stearate.

Επικάλυψη: Hypromellose, Titanium dioxide E 171 CI 77891, Propylene Glycol, Polyethylene Glycol 6000, Purified Talc.

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

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

Χάρτινο κουτί που περιέχει 3 blisters των 10 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 850mg και φύλλο οδηγιών για το χρήστη.

### **6.6. Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Καμία ιδιαίτερη απαίτηση.

### **6.7. Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

**ALAPIS A.B.E.E**

Αυτοκράτορος Νικολάου 2, 176 71 Αθήνα

Τηλ: 2130 151111

Fax: 210 9238456

## **7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

55158/22-9-2005 & 39133/14-10-2009

## **8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ 55158/22-9-2005**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

9/2005