**Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

**Glucofree**

**Υδροχλωρική μετφορμίνη,**

**Επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο 850 mg**

**1. Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος**

Glucofree

**2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

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

Για έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. Φαρμακοτεχνική μορφή**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Στρογγυλά δισκία επικαλυμμένα με λεπτό, λευκό υμένιο

**4. Κλινικά στοιχεία**

**4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς όταν η επιβαλλόμενη δίαιτα και άσκηση από μόνες τους δεν οδηγούν σε επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

* Στους ενήλικες, το Glucofree μπορεί να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες από του στόματος, ή με ινσουλίνη.
* Σε παιδιά από 10 ετών και εφήβους, το Glucofree μπορεί να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με την ινσουλίνη.

Σε παχύσαρκους 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 (βλ ενότητα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»).

**4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

**Ενήλικες**

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

Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρικής μεταφορμίνης 2 ή 3 φορές την ημέρα χορηγούμενη κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος. Μετά 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 την γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 3 g την ημέρα, χορηγούμενη σε 3 διαιρεμένες δόσεις.

Εάν 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 χορηγείται στην συνήθη αρχική δόση των 500 mg ή 850 mg δυο έως τρεις φορές ημερησίως, ενώ η δόση ινσουλίνης προσαρμόζεται με βάση τις μετρήσεις γλυκόζης του αίματος.

*Ηλικιωμένα άτομα:*

Λόγω του ενδεχομένου μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση μετφορμίνης πρέπει να προσαρμόζεται με βάση την νεφρική λειτουργία.

Απαιτείται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση»).

*Παιδιά και έφηβοι*

*Μονοθεραπεία και συνδυασμός με ινσουλίνη*

Το Glucofree, μπορεί να χορηγείται σε παιδιά από 10 ετών και εφήβους.

Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρική μετφορμίνη μία φορά την ημέρα χορηγούμενη κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος.

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

**4.3. Αντενδείξεις**

* Υπερευαισθησία στην μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
* Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα.
* Νεφρική ανεπάρκεια, ή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ.κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min).
* Οξείες καταστάσεις που ενδεχομένως συνοδεύονται από επηρεασμένη νεφρική λειτουργία όπως:
* Αφυδάτωση
* Βαριά λοίμωξη
* Καταπληξία
* Οξείες, ή χρόνιες παθήσεις που μπορεί να προκαλέσουν υποξία των ιστών, όπως:
* Καρδιακή, ή αναπνευστική ανεπάρκεια
* Πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου
* Καταπληξία
* Ηπατική ανεπάρκεια, οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, αλκοολισμό.

**4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση**

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 οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια και οποιαδήποτε κατάσταση σχετίζεται με υποξία).

Διάγνωση:

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων όπως μυικές κράμπες με πεπτικές διαταραχές, όπως κοιλιαλγία και σοβαρή αδυναμία.

Ακολούθως, μπορεί να εμφανιστούν οξέωση, δύσπνοια, κοιλιακοί πόνοι, υποθερμία και 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 υποξίας μεταβολικής οξέωσης, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται επειγόντως στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.9 «Υπερδοσολογία»).

Νεφρική λειτουργία:

Επειδή η μετφορμίνη απεκκρίνεται από τα νεφρά, θα πρέπει να μετράται η κάθαρση κρεατινίνης (αυτό μπορεί να εκτιμηθεί από τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα Cockcroft-Gault) πριν την έναρξη της θεραπείας και στην συνέχεια τακτικά:

* τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία,
* τουλάχιστον δυο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης στο κατώτερο όριο του φυσιολογικού, και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στα ηλικιωμένα άτομα είναι συχνή και ασυμπτωματική. Πρέπει να δίνεται μεγάλη προσοχή σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία μπορεί να διαταραχθεί (όπως π.χ. όταν αρχίζει θεραπεία με αντιυπερτασικά ή διουρητικά ή στην αρχή θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου:

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση μετφορμίνης και να εκθέσει τους ασθενείς σε γαλακτική οξέωση. Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν, ή και κατά την διάρκεια της δοκιμής και να επανεισάγεται μόνο 48 ώρες μετά τον έλεγχο, και μόνο αφότου έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλ. παράγραφο 4.5).

Χειρουργική επέμβαση:

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν τις εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις με ολική, νωτιαία ή επισκληρήδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση από το στόματος διατροφής και μόνο εάν έχει τεκμηριωθεί η φυσιολογική νεφρική λειτουργία

Παιδιά και έφηβοι:

Η διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 θα 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 δεδομένα σε αυτά τα ειδικά σημεία. Επομένως, συνίσταται προσεκτική παρακολούθηση της επίδρασης της μετφορμίνης σε αυτές τις παραμέτρους, σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη, ιδιαίτερα όταν αυτά βρίσκονται στην προ-εφηβική ηλικία..

Παιδιά ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών:

Μόνο 15 άτομα ηλικίας 10 και 12 ετών συμπεριλήφθησαν στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε παιδιά και εφήβους. Αν και η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μετφορμίνης σε αυτά τα παιδιά δεν διέφερε από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή όταν συνταγογραφείται σε παιδιά μεταξύ 10 και12 ετών.

Άλλες προφυλάξεις**:**

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

* Οι συνήθεις εργαστηριακές δοκιμές για παρακολούθηση του διαβήτη πρέπει να γίνονται τακτικά.
* Η μετφορμίνη από μόνη της δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, αλλά συνίσταται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ινσουλίνη ή άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά (π.χ. σουλφονυλουρίες ή μεγλιτινίδια).

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

Δεν συνίσταται ταυτόχρονη χρήση με τα εξής:

**Οινόπνευμα**

Η οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, κυρίως σε περίπτωση:

* νηστείας ή υποσιτισμού, ηπατικής ανεπάρκειας.

Αποφύγετε τη χρήση οινοπνεύματος και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα.

**Ιωδιωμένα σκιαγραφικά μέσα:**

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση μετφορμίνης και έναν αυξημένο 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 έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και έχει βρεθεί φυσιολογική (βλ. παράγραφο 4.4)

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις χρήσης:

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

Μπορεί να χρειάζεται πιο συχνή παρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, προσαρμόστε την δοσολογία της μετφορμίνης κατά την διάρκεια της θεραπείας με το αντίστοιχο φαρμακευτικό προϊόν και κατά την διακοπή του.

*Διουρητικά, ιδιαίτερα διουρητικά της αγκύλης:*

Μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της γαλακτικής οξέωσης λόγω της πιθανότητας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας.

**4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

**Κύηση**

Ο μη ελεγχόμενος διαβήτης κατά την διάρκεια της κύησης (διαβήτης κύησης ή μόνιμος) συνδέεται με τον αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών και περιγεννητικής θνησιμότητας.

Ένας περιορισμένος αριθμός στοιχείων από την χρήση της μετφορμίνης σε εγκύους δεν δείχνει αυξημένο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Οι μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, την εμβρυική ανάπτυξη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Όταν η ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης συνίσταται να μην γίνεται θεραπεία με μετφορμίνη αλλά να χρησιμοποιείται ινσουλίνη ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε όσο το δυνατόν φυσιολογικότερα επίπεδα, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος εμβρυϊκών δυσπλασιών.

**Γαλουχία**

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά/βρέφη που θηλάζουν. Εντούτοις, λόγω περιορισμένων διαθέσιμων στοιχείων, ο θηλασμός δεν συνίσταται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μετφορμίνη. Η απόφαση για το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός θα πρέπει να πραγματοποιείται, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού και τον δυνητικό κίνδυνο παρενεργειών για το παιδί.

**Γονιμότητα**

Η γονιμότητα των αρσενικών, ή των θηλυκών αρουραίων δεν επηρεάστηκε από την μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε δόσεις τόσο υψηλές όσο 600mg/kg/day, οι οποίες είναι περίπου τρεις φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη ημερήσια δόση με βάση τις συγκρίσεις επιφάνειας σώματος.

**4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η μονοθεραπεία με Glucofree δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και συνεπώς δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης, ή χειρισμού μηχανών.

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

**4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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..

Για την αποτροπή τους, συνίσταται η λήψη της μετφορμίνης σε 2 ή 3 ημερήσιες δόσεις καθώς επίσης και η αργή αύξηση της δόσης της.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να εμφανιστούν κατά την θεραπεία με μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών καθορίζεται ως εξής: ≥ 1/10, συχνές: >1/100, < 1/10, ασυνήθεις: > 1/1000, < 1/100, σπάνιες: > 1/10.000, < 1/1000, πολύ σπάνιες: < 1/10.000.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Πολύ σπάνιες:

Γαλακτική οξέωση (βλ.παράγραφο 4.4).

Μείωση απορρόφησης της βιταμίνης Β12 με μείωση των επιπέδων της στον ορό σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη. Συνίσταται να λαμβάνεται υπόψη αυτή η αιτιολογία όταν ο ασθενής εμφανίζει μεγαλοβλαστική αναιμία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: Διαταραχές γεύσης.

Διαταραχές του γαστρεντερικού:

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, συνίσταται να λαμβάνεται η μετφορμίνη σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα κατά την διάρκεια των γευμάτων, ή μετά τα γεύματα. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί επίσης να βελτιώσει την γαστρεντερική ανεκτικότητα.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Πολύ σπάνιες: Μεμονωμένα περιστατικά για διαταραχές στις ηπατικές δοκιμασίες ή ηπατίτιδα που αποδράμουν με τη διακοπή της μετφορμίνης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες:

Δερματικές αντιδράσεις όπως ερύθημα, κνησμός, κνίδωση

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

**4.9. Υπερδοσολογία**

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις της μετφορμίνης μέχρι και 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 πιο αποτελεσματική μέθοδος για την αφαίρεση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση.

**5. Φαρμακολογικές ιδιότητες**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Από του στόματος λαμβανόμενα αντιδιαβητικά. Διγουανίδια,

Κωδικός ATC: A10BA02

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιυπεργλυκαιμικές ενέργειες, που μειώνει και τη βασική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έγκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν δημιουργεί υπογλυκαιμία, όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Η μετφορμίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω τριών μηχανισμών:

(1) Στο ήπαρ, μειώνοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης \μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και γλυκογονόλυσης

(2) στους μύες, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης και

(3) καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Η μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυττάρια σύνθεση γλυκογόνου ενεργώντας επί της συνθετάσης γλυκογόνου.

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

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

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από την δράση της στην γλυκαιμία, η μετφορμίνη έχει ευνοϊκές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει αποδειχτεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες, μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες :η μετφορμίνη μειώνει την ολική χοληστερόλη, την χοληστερόλη LDL και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα:

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

* Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μετφορμίνη μετά την αποτυχία με δίαιτα μόνο, έχει δείξει: σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε επιπλοκή που σχετίζεται με τον διαβήτη στην ομάδα μετφορμίνης (29.8 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτος) έναντι δίαιτας μόνο (43.3 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτος, p=0.0023 και έναντι της ομάδας συνδυασμένης σουλφονυλουρίας και της ομάδας μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40.1 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτος), p=0.0034
* σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που έχει σχέση με το διαβήτη: μετφορμίνη 7.5 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτος, δίαιτα μόνο 12.7 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτος, p=0.017 σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13.5 περιστατικά/1000 συμβάντα-έτος έναντι δίαιτας μόνο 20.6 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτος (p=0.011) και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονυλουρίας μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18.9 συμβάντα/1000 ασθενείς-έτος (p=0.021)
* σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 περιστατικά/1000 ασθενείς-έτος, δίαιτα μόνο 18 περιστατικά/1000 ασθενείς-έτος (p=0.01).

Το ανωτέρω αναφερόμενο όφελος σε σχέση με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει επαληθευτεί όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται ως δευτερεύουσα θεραπεία, σε συνδυασμό με σουλφονυλουρία.

Στον διαβήτη τύπου 1, ο συνδυασμός μετφορμίνης και ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκε σε επιλεγμένους ασθενείς, αλλά το ανωτέρω αναφερόμενο κλινικό όφελος αυτού του συνδυασμού δεν έχει ακόμη επαληθευτεί επίσημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

**5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) επιτυγχάνεται σε περίπου 2.5 ώρες (tmax).Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής μετφορμίνης ύστερα από χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μεταφορμίνης των 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60 % σε υγιή άτομα. Μετά την από του στόματος χορήγηση, το μη απορροφημένο κλάσμα που επανακτάται στα κόπρανα είναι 20-30 %.

Μετά την χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση της μετφορμίνης φτάνει σε κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης είναι μη γραμμική.

Σε συνιστώμενες δόσεις μετφορμίνης και δοσολογικά σχήματα, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός 24 έως 48 ωρών, και είναι γενικότερα λιγότερο από 1 microgram/ml.

Στις ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα (Cmax) δεν υπερέβησαν τα 5 microgram/ml, ακόμη και στις μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει το βαθμό και καθυστερεί ελαφρά την απορρόφηση της μετφορμίνης. Μετά από του στόματος χορήγηση δισκίου 850 mg, παρατηρήθηκε μείωση κατά 40 % της μέγιστης τιμής συγκέντρωσης στο πλάσμα, μείωση κατά 25 % στην AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) και παράταση του χρόνου 35 λεπτών για την μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα.

Η κλινική σχέση αυτών των αποτελεσμάτων είναι άγνωστη.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη κατανέμεται εντός των ερυθροκυττάρων. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι χαμηλότερη από την μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου την ίδια στιγμή.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανόν αποτελούν δευτερεύοντα χώρο κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (Vd) κυμαίνεται μεταξύ 63 -276 l.

Μεταβολισμός:

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αμετάβλητη στα ούρα. Δεν έχει ταυτοποιηθεί κανένας μεταβολίτης στον άνθρωπο.

Αποβολή

Η κάθαρση της μετφορμίνης από τους νεφρούς είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληνοειδούς έκκρισης. Μετά από του στόματος δόση, ο εμφανής τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι περίπου 6.5 ώρες. Όταν η νεφρική λειτουργία έχει διαταραχθεί, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με την κάθαρση της κρεατινίνης και συνεπώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg, το φαρμακοκινητικό προφίλ της υδροχλωρικής μετφορμίνης στα παιδιά ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα στοιχεία περιορίζονται σε μόνο μια μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μετφορμίνης των 500mg δυο φορές την ημέρα για 7 ημέρες σε παιδιά ασθενείς η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) και η συστημική έκθεση (AUC0-t) μειώθηκαν κατά περίπου 33% και 40% αντίστοιχα, σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες οι οποίοι έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις 500mg δυο φορές ημερησίως για 14 ημέρες. Επειδή η δόση για κάθε ασθενή ρυθμίζεται με βάση τη γλυκαιμική ρύθμιση, το γεγονός αυτό είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

**5.3. Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν κανένα ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες για φαρμακολογική ασφάλεια, τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητα, ενδεχόμενη καρκινογόνο δράση και τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα..

**6. Φαρμακευτικές πληροφορίες**

**6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Hypromellose (15000 mPa s)

Povidone K25

Magnesium Stearate (Ph.Eur)

Hypromellose (5 mPa s)

Macrogol 6000

Titanium dioxide (E171).

**6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν ισχύει

**6.3. Διάρκεια ζωής**

3 έτη

**6.4. Ειδικές προφυλάξεις για την φύλαξη**

Οποιοδήποτε μη χρησιμοποιημένο προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

**6.5. Φύση και περιεχόμενα του περιέκτη**

PVC/κυψέλη αλουμινίου

Συσκευασίες με 10, 20, 30, 60 επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο.

Νοσοκομειακές συσκευασίες με 600 (20x30) επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο.

**7. Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**

Farmasyn S.A.

Μονής Δαμάστας 8

ΕΛ – 12133 Περιστέρι

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 5777140

Φαξ: +30 210 5788791

**8. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας**

40221/14-11-2012

**9. Ημερομηνία πρώτης έγκρισης / ανανέωσης της άδειας**

8-2-2007

**10. Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου**

12/2012