

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## GLUCOFORMIN

Πόσιμο Διάλυμα  
Υδροχλωρική μετφορμίνη

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GLUCOFORMIN πόσιμο διάλυμα, 850 mg/ 5ml.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 5 ml πόσιμου διαλύματος περιέχουν 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Σε κάθε 1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχονται 170 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα.

Διαυγές, καφέ διάλυμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, ειδικά σε υπέρβαρους ασθενείς, στους οποίους η δίαιτα και η άσκηση μόνο δεν έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα γλυκαιμικού ελέγχου.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Στους ενήλικες, το πόσιμο διάλυμα GLUCOFORMIN μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα ή με ινσουλίνη.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Σε παιδιά άνω των 10 ετών και σε εφήβους, το πόσιμο διάλυμα GLUCOFORMIN μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Σε υπέρβαρους ασθενείς Διαβήτη Τύπου 2 που έχουν σαν πρωταρχική θεραπεία την μετφορμίνη, μετά από αποτυχημένες προσπάθειες με δίαιτες, έχει παρατηρηθεί μείωση των διαβητικών επιπλοκών (βλ. παράγραφο 5.1).

## 4.2 Δοσολογία Και Τρόπος Χορήγησης

### Ενήλικες

*Μονοθεραπεία και συγχορήγηση με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά σκευάσματα.*

<sup>35</sup><sub>17</sub> *Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης 2 έως 3 φορές την ημέρα χορηγούμενης κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος. Τα 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης αντιστοιχούν σε 1 κουταλιά των 5 ml πόσιμου διαλύματος GLUCOFORMIN*

<sup>35</sup><sub>17</sub> Μετά από 10-15 ημέρες η δοσολογία θα πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τις μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα. Αργή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει την γαστρεντερική ανοχή. Η προτεινόμενη μέγιστη δόση ημερησίως ανέρχεται στα 3 g (17,6 ml), χορηγούμενη σε 3 διαιρεμένες δόσεις.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Σε περίπτωση αλλαγής από κάποιο άλλο από του στόματος αντιδιαβητικού σκευάματος, η χορήγηση αυτού θα πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με GLUCOFORMIN σύμφωνα με τη δοσολογία που προαναφέρεται.

### *Συγχορήγηση με ινσουλίνη*

Η συνδυαστική θεραπεία υδροχλωρικής μετφορμίνης με ινσουλίνη μπορεί να επιφέρει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Η μετφορμίνη χορηγείται στη συνήθη αρχική δόση των 500 mg ή 850 mg (μία κουταλιά των 5 ml ) 2-3 φορές ημερησίως, ενώ η δοσολογία της ινσουλίνης ρυθμίζεται με βάση τις μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα.

### Ηλικιωμένοι

Λόγω της πιθανότητας μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δοσολογία της υδροχλωρικής μετφορμίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία.

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

### Παιδιά και έφηβοι

*Μονοθεραπεία και συγχορήγηση με ινσουλίνη.*

<sup>35</sup><sub>17</sub> Το πόσιμο διάλυμα GLUCOFORMIN, μπορεί να χορηγείται σε παιδιά άνω των 10 ετών και σε εφήβους.

<sup>35</sup><sub>17</sub> *Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης μία φορά την ημέρα χορηγούμενη κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος.*

<sup>35</sup><sub>17</sub> Με το πέρας 10-15 ημερών η δόση θα πρέπει να ρυθμιστεί σύμφωνα με τις μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα. Σταδιακή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει την γαστρεντερική ανοχή. Η μέγιστη

## GLUCOFORMIN

συνιστώμενη δόση της υδροχλωρικής μετφορμίνης ημερησίως ανέρχεται στα 2 g (11,8 ml), χορηγούμενη σε 2 ή 3 ξεχωριστές δόσεις.

### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα

Νεφρική δυσλειτουργία ή ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <60 ml/min)

<sup>35</sup>/<sub>17</sub> Οξείες καταστάσεις που δυνητικά μπορεί να επηρεάσουν τη νεφρική λειτουργία όπως:

- Αφυδάτωση
- Σοβαρή λοίμωξη
- Καταπληξία
- Ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών (βλ. παράγραφο 4.4)

<sup>35</sup>/<sub>17</sub> Οξείες ή χρόνιες νόσοι που μπορούν να προκαλέσουν ιστική υποξία όπως:

- Καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια
- Πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου
- Καταπληξία

Ηπατική δυσλειτουργία, οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός

### 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις Και Προφυλάξεις Κατά Την Χρήση

#### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα εάν δεν χορηγηθεί άμεση θεραπεία) μεταβολική επιπλοκή που μπορεί να συμβεί λόγω συσσώρευσης της μετφορμίνης. Οι περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν μετφορμίνη, συνέβησαν πρωτίστως σε διαβητικούς ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα της γαλακτικής οξέωσης μειώνεται όταν συνεκτιμώνται και άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση όπως ο ελλιπώς ρυθμιζόμενος διαβήτης, η κετοξέωση, η παρατεταμένη νηστεία, η υπερβολική κατανάλωση οινόπνευματος, η ηπατική ανεπάρκεια και καταστάσεις που σχετίζονται με υποξία.

#### Διάγνωση

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

Ακολούθως μπορεί να εμφανιστούν οξέωση, δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία που ακολουθούνται από κώμα. Διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι το μειωμένο pH αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα πάνω από 5 mmol/l και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος. Εάν υπάρχει υποψία μεταβολικής οξέωσης, η

Θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να νοσηλεύεται αμέσως. (βλ. παράγραφο 4.9).

### **Νεφρική λειτουργία**

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς, γι' αυτό το λόγο πριν ξεκινήσει η θεραπεία, αλλά και κατά τη διάρκεια πρέπει να ελέγχεται η κάθαρση κρεατινίνης

- τουλάχιστον μια φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- 2-4 φορές το χρόνο σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης πάνω από τα φυσιολογικά, όπως και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η νεφρική δυσλειτουργία είναι συχνή και χωρίς συμπτώματα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε περιπτώσεις που μπορεί να προκληθεί βλάβη στη νεφρική λειτουργία, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση έναρξης αντιυπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας και σε περίπτωση θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

### **Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών ουσιών**

Η ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μπορεί να επιφέρει νεφρική ανεπάρκεια, επομένως σε αυτή την περίπτωση η χορήγηση μετφορμίνης θα πρέπει να διακοπεί πριν ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επαναχορηγηθεί για 48 ώρες και εφόσον η νεφρική λειτουργία επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

### **Χειρουργικές επεμβάσεις**

Η χορήγηση μετφορμίνης θα πρέπει να διακοπεί 48 ώρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με γενική, νωτιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία και δεν θα πρέπει συνήθως να επαναχορηγηθεί νωρίτερα από 48 ώρες και μόνο ύστερα από επανάληψη της από του στόματος διατροφής και μόνο αν έχει αποκατασταθεί φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Η επιβεβαιωμένη διάγνωση Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 θα πρέπει να προηγείται της έναρξης της θεραπείας με μετφορμίνη.

Σύμφωνα με κλινικές μελέτες διάρκειας ενός έτους, δεν επηρεάζεται η ανάπτυξη και περίοδος ήβης των ασθενών με τη θεραπεία με μετφορμίνη.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη μακροχρόνια χρήση του πόσιμου διαλύματος GLUCOFORMIN σε παιδιά και σε εφήβους.

### **Παιδιά 10-12 ετών**

Σε κλινική μελέτη για παιδιά και εφήβους έλαβαν μέρος μόνο 15 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 10 και 12 ετών. Παρόλο που η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μετφορμίνης σε αυτήν την ηλικιακή

## GLUCOFORMIN

ομάδα δεν διέφερε από την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε μεγαλύτερα παιδιά, ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται όταν το πόσιμο διάλυμα GLUCOFORMIN συνταγογραφείται σε παιδιά 10-12 ετών.

### **Άλλες προφυλάξεις**

- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να συνεχίσουν τις διαιτητικές διατροφικές συνήθειες τους, με τακτική κατανομή των ποσοτήτων υδατανθράκων κατά την διάρκεια της ημέρας. Υπέρβαροι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν την δίαιτα περιορισμού ενέργειας.
- Κλινικές εξετάσεις για τον έλεγχο του διαβήτη θα πρέπει να γίνονται συχνά.
- Η αποκλειστική θεραπεία με μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, αλλά σε περίπτωση συγχορήγησης ινσουλίνης ή άλλων υπογλυκαιμικών ουσιών συνιστώνται ιδιαίτερες προφυλάξεις.

### **Προειδοποιήσεις για τα περιεχόμενα έκδοχα**

<sup>35</sup><sub>17</sub> Αλκυλεστέρες του p-υδρόξυ βενζοϊκού οξέος. Αυτά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανά καθυστερημένα).

<sup>35</sup><sub>17</sub> Υγρή σορβιτόλη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανοχής στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Νάτριο, Κάλιο . Η περιεχόμενη ποσότητα νατρίου και καλίου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, κατά τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενο νάτριο ή στη περίπτωση του καλίου ,σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενο κάλιο ή με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις Με Άλλα Φαρμακευτικά Προϊόντα Και Άλλες Μορφές Αλληλεπίδρασης**

### **Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί**

#### **Αλκοόλ**

Είναι υψηλός ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με αιθανόλη, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις:

- νηστείας ή κακής διατροφής
- ηπατικής ανεπάρκειας

Η κατανάλωση αλκοόλ ή φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν αλκοόλη, πρέπει να αποφεύγεται.

### **Ιωδιούχα σκιαγραφικά (βλ παράγραφο 4.4)**

Ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών είναι πιθανό να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία, με αποτέλεσμα την συσσώρευση μετφορμίνης στον οργανισμό και με κίνδυνο να παρουσιαστεί γαλακτική οξέωση.

Η χορήγηση μετφορμίνης θα πρέπει να διακοπεί πριν ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης και να μην επαναχορηγηθεί για 48 ώρες και εφόσον η νεφρική λειτουργία επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα.

### **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Αντιφλεγμονώδη στεροειδή και διουρητικά έχουν εγγενή υπεργλυκαιμική δράση. Ενημερώστε τον ασθενή και πραγματοποιήστε συχνούς γλυκαιμικούς ελέγχους, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας. Αν χρειάζεται ρυθμίστε τη δόση του αντιδιαβητικού σκευάσματος σε συνδυασμό με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Αντιυπερτασικά προϊόντα μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Αν χρειάζεται ρυθμίστε τη δόση του αντιδιαβητικού σκευάσματος σε συνδυασμό με το άλλο φαρμακευτικό προϊόν κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της θεραπείας.

## **4.6 Γονιμότητα, Κύηση Και Γαλουχία**

### **Κύηση**

*Ο μη ελεγχόμενος διαβήτης κατά την κύηση ( διαβήτης κύησης ή μόνιμος) 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 στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).*

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

### **Γαλουχία**

## GLUCOFORMIN

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 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 μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε δόσεις τόσο υψηλές όσο 600mg/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 Μηχανών**

Η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και, επομένως, δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Παρ' όλα αυτά, στις περιπτώσεις που η μετφορμίνη συγχορηγείται με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (σουλφονουλρίες, ινσουλίνη ή μεγλιτινίδες) οι ασθενείς θα πρέπει να είναι σε επιφυλακή για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες Ενέργειες**

Κατά την έναρξη της θεραπείας οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν σε θεραπεία με πόσιμο διάλυμα GLUCOFORMIN. Η συχνότητα ερμηνεύεται ως εξής:

Πολύ συχνές >1/10, συχνές >1/100 και <1/10, μη συχνές >1/1000 και <1/100, σπάνιες >1/10000 και <1/1000, πολύ σπάνιες <1/10000 και μεμονωμένα περιστατικά.

#### Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες: Γαλακτική οξέωση (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.9). Σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη έχει παρατηρηθεί μείωση στην απορρόφηση της βιταμίνης B12 με παράλληλη μείωση των επιπέδων της στον ορό. Σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάσει μεγαλοβλαστική αναιμία πρέπει να ληφθεί υπόψη η σχετική αιτιολογία.

#### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές: Διαταραχή γεύσης

#### Γαστρεντερικές διαταραχές

## GLUCOFORMIN

*Πολύ συχνές:* Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και ανορεξία. Τα παραπάνω προκαλούνται συνήθως κατά την έναρξη της θεραπείας και υποχωρούν άμεσα στις περισσότερες περιπτώσεις. Για την αποτροπή γαστρεντερικών συμπτωμάτων συνιστάται η χορήγηση της μετφορμίνης σε 2-3 δόσεις ημερησίως κατά τη διάρκεια ή μετά τα γεύματα. Μια σταδιακή αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει τη γαστρεντερική ανοχή.

### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

*Μεμονωμένα περιστατικά:* Μη φυσιολογική λειτουργία του ήπατος ή ηπατίτιδα που αποκαθίστανται μετά από την διακοπή της θεραπείας.

### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Σύμφωνα με δεδομένα 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 σε δόσεις μετφορμίνης μέχρι και 85 g, αν και έχει προκληθεί γαλακτική οξέωση υπό αυτές τις συνθήκες. Υπερβολική δόση Metformin μπορεί να προκαλέσει γαλακτική οξέωση. Σε αυτή την περίπτωση ο ασθενής θα πρέπει να τεθεί σε άμεση ιατρική παρακολούθηση. Η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την απομάκρυνση του γαλακτικού και της μετφορμίνης από τον οργανισμό είναι η αιμοκάθαρση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Από του στόματος σκεύασμα για την μείωση γλυκόζης στο αίμα. Διγουανίδη.

κωδικός ATC: A10B A02

Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιυπεργλυκαιμική δράση, που μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ως εκ τούτου δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία.

Η μετφορμίνη λειτουργεί μέσω τριών μηχανισμών:

1. Μείωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης



## GLUCOFORMIN

2. Στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική πρόσληψη και χρήση της
3. Καθυστερήση της εντερικής απορρόφησης της γλυκόζης.

Η μετφορμίνη δρα στην σύνθεση γλυκόζης, διεγείροντας την ενδοκυτταρική σύνθεση γλυκόζης.

Η μετφορμίνη αυξάνει την ποσότητα γλυκόζης που μεταφέρεται δια μέσου όλων των ειδών μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης που είναι γνωστοί ως σήμερα.

Ανεξάρτητα από τις επιδράσεις στην γλυκόζη του αίματος η μετφορμίνη έχει θετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες μεσαίας και μεγάλης χρονικής διάρκειας έχει παρατηρηθεί ότι η μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων.

### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) εδραίωσε το μακροπρόθεσμο όφελος της εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης αίματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων για υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν μετφορμίνη μετά από αποτυχία της δίαιτας μεμονωμένα έδειξε:

Ή σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου για οποιαδήποτε οφειλόμενη στο διαβήτη επιπλοκή στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι της δίαιτας μόνο (43,3 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0023$  και έναντι των ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία ή ινσουλίνη (40,1 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0034$ ;

Ή σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου της οφειλόμενης στον διαβήτη θνησιμότητας: μετφορμίνη 7,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη,  $p=0,017$ ;

Ή σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη έναντι της δίαιτας μεμονωμένα 20,6 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,011$ ) και έναντι των ομάδων μονοθεραπείας με σουλφονουρία ή ινσουλίνη 18,9 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,021$ );

Ή σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 18 περιστατικά/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,01$ ).

Δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία για την θετική επίδραση της μετφορμίνης σαν δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με σουλφονουρίες.

Στον Διαβήτη Τύπου 1 δεν υπάρχουν κλινικά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη συγχορήγηση μετφορμίνης και ινσουλίνης, η θεραπεία έχει πραγματοποιηθεί σε μεμονωμένα περιστατικά.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο πληθυσμό παιδιών ηλικίας 10 – 16 ετών που

*ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ*

## GLUCOFORMIN

λάμβαναν θεραπεία για 1 χρόνο έδειξαν μία παρόμοια απόκριση στη γλυκαιμική ρύθμιση με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορηγούμενης δόσης μετφορμίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) επιτυγχάνεται μετά από 2,5 ώρες περίπου (t<sub>max</sub>). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μετφορμίνης 500 mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Μετά τη χορήγηση από του στόματος, το μη απορροφηθέν κλάσμα που απομακρύνθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Μετά τη χορήγηση από του στόματος, η απορρόφηση της μετφορμίνης είναι κορεσμένη και ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης δεν είναι γραμμική. Σε συνήθεις δόσεις και δοσολογικά σχήματα μετφορμίνης, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24-48 ωρών και σε γενικές γραμμές είναι κατώτερες από 1 μg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) δεν ξεπέρασαν τα 5 μg/ml, ακόμη και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή επιβραδύνει ελαφρώς και μειώνει το βαθμό απορρόφησης της μετφορμίνης. Μετά από χορήγηση δόσης 850 mg, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 40% χαμηλότερη, η AUC μειώθηκε κατά 25% και ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατάθηκε κατά 35 λεπτά. Η κλινική συσχέτιση αυτής της μείωσης είναι άγνωστη.

#### Κατανομή

Η σύνδεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη κατανέμεται στα ερυθροκύτταρα. Ο μέσος όγκος κατανομής (V<sub>d</sub>) κυμαίνεται από 63 έως 276 λίτρα.

#### Μεταβολισμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί μεταβολίτες στον άνθρωπο.

#### Απέκκριση

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται από τους νεφρούς. Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι > 400 ml/min, γεγονός που υποδηλώνει ότι η μετφορμίνη απομακρύνεται μέσω σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής απέκκρισης. Μετά τη χορήγηση από του στόματος, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι κατά προσέγγιση 6,5 ώρες. Όταν η νεφρική λειτουργία είναι

## GLUCOFORMIN

διαταραγμένη, η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με εκείνη της κρεατινίνης και συνεπώς ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης 500 mg σε διαβητικά παιδιά, το φαρμακοκινητικό προφίλ της υδροχλωρικής 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 δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες σε διαβητικά παιδιά 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 δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση για κάθε ασθενή ρυθμίζεται με βάση τη γλυκαιμική ρύθμιση, το γεγονός αυτό είναι περιορισμένης κλινικής σημασίας.

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

Τα 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**

Sodium Methyl Parahydroxybenzoate, Sodium Propyl Parahydroxybenzoate, Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate, Di-sodium Hydrogen Phosphate Anhydrous, Liquid Sorbitol, Acesulfame Potassium, Saccharin sodium, Cherry Flavour, Citric acid, Purified water.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες πριν από το πρώτο άνοιγμα.

28 ημέρες μετά το άνοιγμα του περιέκτη.

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

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασίες μικρότερες των 25 °C.

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

## *GLUCOFORMIN*

Φιάλη των 150 ml ή των 300 ml από γυαλί amber, με βιδωτό πλαστικό πώμα ασφαλείας. Η φιάλη συσκευάζεται σε κουτί από χαρτόνι και συνοδεύεται από οδηγία χρήσης και δοσιμετρική σύριγγα.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε μη χρησιμοποιημένο ή απόβλητο υλικό θα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους σχετικές διατάξεις.

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

**Verisfield (UK) Ltd**, 120 East Road, London, N16AA, UK

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

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