

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

METFORMIN HYDROCHLORIDE/ROSEMONT

Πόσιμο διάλυμα 500 mg / 5 ml

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε 5 ml Διαλύματος περιέχει 500 mg Υδροχλωρικής Μετφορμίνης.
1 ml πόσιμου Διαλύματος περιέχει 100 mg Υδροχλωρικής Μετφορμίνης

Έκδοχα: Μεθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E219), Προπυλ-παραϋδροβενζοϊκό νάτριο (E217) και υγρή μαλιτόλη (E965).

Νάτριο = 5,3 mg / 5 ml

Κάλιο = 14,5 mg / 5 ml

Για πλήρη κατάλογο εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο Διάλυμα.

Διαυγές καστανής χροιάς υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς, όταν η ακολουθούμενη διαίτα και άσκηση δεν αρκούν από μόνες τους για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας.

- Σε ενήλικες, το πόσιμο Διάλυμα Υδροχλωρικής Μετφορμίνης 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 σε έφηβους το πόσιμο Διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Έχει παρουσιαστεί μείωση των επιπλοκών του διαβήτη, σε παχύσαρκους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, στους οποίους έχει χορηγηθεί θεραπεία με μετφορμίνη σαν κύρια θεραπεία ύστερα από αποτυχία της διαίτας (βλέπε παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες:

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

- Η συνήθης αρχική δόση είναι ένα κουτάλι των 5 ml (500 mg) 2 ή 3 φορές την ημέρα, χορηγούμενο κατά τη διάρκεια του γεύματος ή μετά το γεύμα.

- Μετά από χορήγηση 10 έως 15 ημέρες, η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Η βραδεία αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει την γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μεφορμίνης είναι 3g την ημέρα (έξι κουτάλια των 5 ml), χορηγούμενη σε 3 δόσεις.
- Εάν πρόκειται να γίνει μετάβαση από άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα, διακόπτεται το άλλο φάρμακο και ξεκινά η αγωγή με υδροχλωρική μεφορμίνη στη δόση που αναφέρεται πιο πάνω.

Συνδυασμός με ινσουλίνη:

Η υδροχλωρική μεφορμίνη και η ινσουλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμένη θεραπεία για να επιτύχουν τον καλύτερο έλεγχο της γλυκόζης του αίματος. Η υδροχλωρική μεφορμίνη δίδεται στην συνήθη αρχική δόση του ενός κουταλιού των 5 ml (500 mg) 2-3 φορές την ημέρα, ενώ η δόση της ινσουλίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος.

Ηλικιωμένα άτομα:

Λόγω του ενδεχόμενου μειωμένης νεφρικής λειτουργίας σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση της υδροχλωρικής μεφορμίνης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την νεφρική λειτουργία. Απαιτείται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά και έφηβοι:

Μονοθεραπεία και συνδυασμός με ινσουλίνη

- Το Πόσιμο Διάλυμα Υδροχλωρικής Μεφορμίνης μπορεί να χορηγείται σε παιδιά άνω των 10 ετών και σε έφηβους.
- Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι ένα κουτάλι των 5 ml (500 mg) μία φορά την ημέρα, χορηγούμενο κατά τη διάρκεια ή στο τέλος του γεύματος.
- Μετά την πάροδο 10 έως 15 ημερών, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος. Η βραδεία αύξηση της δόσης μπορεί να βελτιώσει την γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μεφορμίνης είναι 2 g την ημέρα (τέσσερα κουταλάκια του γλυκού των 5 ml), χορηγούμενη σε 2 ή 3 δόσεις.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική μεφορμίνη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προ-κώμα
- Νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL / λεπτό)
- Οξείες καταστάσεις, οι οποίες ενδεχομένως μπορούν να μεταβάλλουν την νεφρική λειτουργία, όπως:
 - αφυδάτωση
 - σοβαρή λοίμωξη
 - καταπληξία
 - ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων (βλέπε παράγραφο 4.4 – Ειδικές προειδοποιήσεις και 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 από οινόπνευμα, αλκοολισμός
- Γαλουχία

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι σπάνια αλλά σοβαρή (υψηλή θνησιμότητα σε περίπτωση απουσίας άμεσης θεραπείας) μεταβολική επιπλοκή η οποία μπορεί να επέλθει λόγω της συσσώρευσης υδροχλωρικής μεταφορμίνης. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έπαιρναν υδροχλωρική μεταφορμίνη έχουν συμβεί πρωταρχικά σε διαβητικούς ασθενείς με σημαντική νεφρική ανεπάρκεια. Η συχνότητα εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης μπορεί και πρέπει να μειώνεται με την συνεκτίμηση άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως του ανεπαρκώς ελεγχόμενου σακχαρώδη διαβήτη, της κέτωσης, της παρατεταμένης νηστείας, της υπερβολικής κατανάλωσης οινοπνεύματος, της ηπατικής ανεπάρκειας και οποιαδήποτε κατάστασης που σχετίζεται με την υποξία.

Διάγνωση:

Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν σε καταστάσεις κατά τις οποίες εμφανίζονται αόριστα συμπτώματα όπως μυϊκές κράμπες με πεπτικές διαταραχές, κοιλιακό άλγος και έντονη ατονία.

Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακά άλγη και υποθερμία ακολουθούμενη από κόμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέως στο πλάσμα άνω των 5 mmol/l, αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικών/πυροσταφυλικών αλάτων. Σε περίπτωση υποψίας μεταβολικής οξέωσης, η υδροχλωρική μεταφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται και ο ασθενής να εισάγεται επείγοντως στο νοσοκομείο (βλέπε παράγραφο 4.9).

Νεφρική λειτουργία

Επειδή η υδροχλωρική μεταφορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά

- τουλάχιστον μία φορά ανά έτος σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία
- τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές ανά έτος σε ασθενείς με επίπεδα κρεατινίνης του ορού στο ανώτατο φυσιολογικό όριο του 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 θεραπεία με διουρητικά ή στην αρχή θεραπείας με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ).

Χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου

Επειδή η ενδαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η υδροχλωρική μετοφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της δοκιμής και να επαναχορηγείται μόνο 48 ώρες μετά την δοκιμασία, και μόνο αφότου επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία ως φυσιολογική (Βλέπε παράγραφο 4.5).

Χειρουργική

Η υδροχλωρική μετοφορμίνη πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση με ολική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία και θα πρέπει να επαναχορηγείται συνήθως μετά από τουλάχιστον 48 ώρες και μόνον όταν ο ασθενής επανέλθει σε σίτιση από το στόμα και μόνο εάν επιβεβαιωθεί η φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιά και έφηβοι

Η διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρέπει να επιβεβαιωθεί πριν ξεκινήσει η θεραπεία με υδροχλωρική μετοφορμίνη.

Δεν έχει ανιχνευθεί καμία επίδραση της μετοφορμίνης στην ανάπτυξη και στην εφηβεία σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες διάρκειας ενός έτους, αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία ως προς αυτά τα ειδικά σημεία. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της επίδρασης της μετοφορμίνης όσον αφορά τις παραμέτρους αυτές, σε παιδιά τα οποία λαμβάνουν θεραπεία με υδροχλωρική μετοφορμίνη, 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 υδροχλωρικής μετοφορμίνης 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 διαίτα τους με τακτική κατανομή των ποσοτήτων υδατανθράκων που λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν την υποθερμιδική διαίτα.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις για την παρακολούθηση του διαβήτη πρέπει να γίνονται τακτικά.

Η υδροχλωρική μετοφορμίνη μόνη της δεν προκαλεί ποτέ υπογλυκαιμία, ωστόσο συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονουλορίες.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Αυτό το προϊόν περιέχει:

- Παραϋδροξυβενζοϊκά. Αυτά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένα)
- Υγρή μαλτιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στην φρουκτόζη δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο. Αυτό το έκδοχο μπορεί να έχει ήπια υπακτική δράση. Η θερμιδική αξία είναι 2,3 kcal ανά γραμμάριο μαλτιτόλης (31,5 kcal μέγιστη ημερήσια δόση).
- Νάτριο – 5,3 mg ανά δόση των 5 ml. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν για ασθενείς σε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου.
- Κάλιο – 14,5 mg ανά δόση των 5 ml. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή για ασθενείς σε δίαιτες ελεγχόμενης πρόσληψης καλίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Αλκοόλ

Αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης σε περίπτωση οξείας μέθης, ιδίως σε περιπτώσεις:

- νηστείας ή υποσιτισμού
- ηπατικής ανεπάρκειας.

Αποφύγετε τη χρήση αλκοόλ και φαρμάκων που περιέχουν αλκοόλη.

Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα (δείτε παράγραφο 4.4)

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

Η υδροχλωρική μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας και να επαναχορηγείται μόνο 48 ώρες μετά την δοκιμασία, και μόνο αφού επανεκτιμηθεί ως φυσιολογική η νεφρική λειτουργία

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις χρήσης

Τα γλυκοκορτικοειδή (συστηματική χορήγηση και τοπική εφαρμογή), οι βήτα 2 αγωνιστές 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 του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α -ΜΕΑ) μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος. Επομένως, η προσαρμογή της δόσης της υδροχλωρικής μετφορμίνης ίσως να είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια και μετά την πρόσθεση ή την διακοπή τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα σχετικά επιδημιολογικά στοιχεία. Οι μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν επιβλαβείς δράσεις σε σχέση με την εγκυμοσύνη, την ανάπτυξη του εμβρύου, τον τοκετό ή την ανάπτυξη του βρέφους (βλέπε επίσης παράγραφο 5.3).

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

Η υδροχλωρική μετφορμίνη απεκκρίνεται στο γάλα των θηλαζόντων αρουραίων. Δεν υπάρχουν παρόμοια στοιχεία για τους ανθρώπους, συνεπώς όταν αποφασίζεται η διακοπή του θηλασμού ή η διακοπή της υδροχλωρικής μετφορμίνης, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η σημασία του φαρμάκου για την μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Η μονοθεραπεία με πόσιμο Διάλυμα υδροχλωρικής μετφορμίνης δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και κατά συνέπεια δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης οχημάτων ή την χρήση μηχανημάτων.

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με υδροχλωρική μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισής τους καθορίζεται ως εξής: πολύ συχνές > 1/10, συχνές > ή = 10, < 1/10, ασυνήθεις, > ή = 1/1000, σπάνιες, > ή = 1/10000 και μεμονωμένα περιστατικά.

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:

Πολύ σπάνιες: Μείωση της απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων της στον ορό σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη. Συνιστάται να λαμβάνεται υπ' όψιν αυτή η αιτιολογία όταν ο ασθενής εμφανίζει μεγαλοβλαστική αναιμία.

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

Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος:

Συχνές: Διαταραχές της αίσθησης της γεύσης.

Γαστρεντερικές διαταραχές:

Πολύ συχνές: Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, εμετός, 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 η υδροχλωρική μετφορμίνη 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 την γαστρεντερική ανεκτικότητα.

Ηπατοχολικές διαταραχές:

Μεμονωμένα περιστατικά: Διαταραχές των ηπατικών δοκιμασιών ή ηπατίτιδα που αποδράμουν με την διακοπή της υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού:

Πολύ σπάνιες: Δερματικές αντιδράσεις όπως ερύθημα, κνησμός, κνίδωση

Σε δημοσιευμένα στοιχεία και σε στοιχεία μετά την κυκλοφορία, καθώς και σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο πληθυσμό παιδιών ηλικίας 10 – 16 ετών που λάμβαναν θεραπεία για 1 έτος, 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 υδροχλωρικής μετφορμίνης μέχρι 85 γραμμάρια, αν και έχει επέλθει γαλακτική οξέωση υπό τέτοιες συνθήκες. Η υπέρβαση της δοσολογίας ή οι συνακόλουθοι κίνδυνοι της υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε γαλακτική οξέωση. Η γαλακτική οξέωση αποτελεί επείγον ιατρικό περιστατικό και πρέπει να αντιμετωπίζεται στο νοσοκομείο. Η αποτελεσματικότερη μέθοδος για την αφαίρεση του γαλακτικού οξέος και της υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Από του στόματος λαμβανόμενα φάρμακα τα οποία μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (αντιδιαβητικά).

Διγουανίδες.

Κωδικός ATC: A10B A02

Η υδροχλωρική μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμική δράση, 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 υδροχλωρική μετφορμίνη είναι δυνατόν να δρα μέσω 3 μηχανισμών:

(1) στο ήπαρ, μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αναστέλλοντας την νεογλυκογένεση και τη γλυκογονόλυση (2) στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης (3) και καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Η υδροχλωρική μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση του γλυκογόνου ενεργώντας επί της σύνθεσής του 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 υδροχλωρική μετφορμίνη έχει ευνοϊκές δράσεις επί του λιπιδικού μεταβολισμού. Αυτό έχει

αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες μελέτες: η υδροχλωρική μετοφορμίνη μειώνει την συνολική χοληστερόλη, την χοληστερόλη LDL και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα:

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

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε υπέρβαρους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αγωγή με υδροχλωρική μετοφορμίνη, ύστερα από την αποτυχία της δίαιτας μόνο, έδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε επιπλοκής που έχει σχέση με το διαβήτη στην ομάδα μετοφορμίνης (29,8 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη) έναντι δίαιτας μόνο (43,3 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη), $p = 0,0023$ και έναντι της ομάδας συνδυασμένης σουλφονουρίας και της ομάδας μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40,1 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη), $p = 0,0034$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που έχει σχέση με το διαβήτη: μετοφορμίνη 7,5 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη, $p = 0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετοφορμίνη 13,5 συμβάντα / 1000 έτη ασθενών έναντι δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη ($p = 0,011$), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονουρίας και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη ($p = 0,021$)
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετοφορμίνη 11 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα / 1000 ανθρωποέτη ($p = 0,01$)

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

Στον διαβήτη τύπου 1, ο συνδυασμός υδροχλωρικής μετοφορμίνης και ινσουλίνης έχει χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς αλλά το ανωτέρω αναφερόμενο κλινικό όφελος αυτού του συνδυασμού δεν έχει επίσημα επιβεβαιωθεί.

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο πληθυσμό παιδιών ηλικίας 10-16 ετών που υποβλήθηκαν σε αγωγή για 1 έτος έδειξαν παρόμοια απόκριση στη γλυκαιμική ρύθμιση με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση:

Μετά από χορήγηση δόσης μετοφορμίνης από το στόμα, ο μέγιστος χρόνος απορρόφησης έφτασε τις 2,5 ώρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα δόσης 500 mg είναι περίπου 50 – 60 % στα υγιή άτομα. Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, το μη απορροφημένο κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20 – 30 %.

Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, η απορρόφηση υδροχλωρικής μετοφορμίνης μπορεί να κορεστεί και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης υδροχλωρικής μετοφορμίνης είναι μη γραμμική.

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

Η τροφή μειώνει τον βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση της υδροχλωρικής μεφορμίνης. Ύστερα από χορήγηση δόσης 850 mg, παρατηρήθηκε μείωση 40 % της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα, μείωση κατά 25 % στην AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) και χρονική παράταση 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 υδροχλωρική 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.

Μεταβολισμός:

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

Αποβολή – Απέκκριση:

Η κάθαρση της μεφορμίνης από τους νεφρούς είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η υδροχλωρική 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 μεταφορμίνης στο πλάσμα.

Παιδιά:

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

Μελέτη χορήγησης πολλαπλών δόσεων: Τα στοιχεία περιορίζονται σε μόνο μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις υδροχλωρικής μεφορμίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες σε παιδιατρικούς 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 υδροχλωρικής μεφορμίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση για κάθε ασθενή ρυθμίζεται με βάση τον γλυκαιμικό έλεγχο, το γεγονός αυτό είναι περιορισμένης κλινικής σχέσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μεθυλ-παραϋδροξυβενζοϊκό νάτριο (E219),
Προπυλ-παραϋδροβενζοϊκό νάτριο (E217)
Διένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Ανυδρο όξινο φωσφορικό δινάτριο (E339)
Υγρή μαλιτόλη (E965)
Καλιούχος ακεσουλφάμη (E950)
Καραμέλα αμμωνίας (E150c)
Αρωμα Δυόσμου (περιέχει προπυλική γλυκόλη, ισοπροπυλική αλκοόλη και πουλεγόνη)
Αρωμα ροδάκινου (περιέχει προπυλική γλυκόλη και ισοπροπυλική αλκοόλη)
Απιονισμένο - αποσταγμένο νερό

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία γνωστή

6.3 Διάρκεια ζωής

1 έτος κλειστό
28 ημέρες ανοιχτό

6.4 Ειδικές προφυλάξεις φύλαξης

Μην το φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25 °C

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες χρώματος κεχριμπαριού (τύπου III)

Κλεισίματα: HDPE, παρέμβυσμα EPE, ένδειξη παραβίασης, πώμα ασφαλείας για τα παιδιά.

Μέγεθος συσκευασίας: 150 ml

6.6 Ειδικές προφυλάξεις διάθεσης

Οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο προϊόν ή απορρίμματα θα πρέπει να απορρίπτονται

σύμφωνα με τις απαιτήσεις των τοπικών αρχών.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

RAFARM ΑΕΒΕ, Κορίνθου 12, 154 51, Ν. Ψυχικό, Αττική.

8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

52631/21-9-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΟΔΟΤΗΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

31072/11-5-2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30/09/2010