

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

(S P C)

GLUCOSTOP[®], Ef. tablets 1000 mg/tab

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

GLUCOSTOP[®] 1000 mg/tab αναβράζον δισκίο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 1000 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης που αντιστοιχεί σε 780 mg βάσης μετφορμίνης.

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

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο: Κάθε αναβράζον δισκίο περιέχει 105,20 mg νατρίου.

Ισομαλιτιόλη και σακχαρόζη

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Αναβράζον δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς, όταν η επιβαλλόμενη διαίτα και άσκηση δεν αρκούν μόνες τους για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας.

- Σε ενήλικες, το GLUCOSTOP 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 GLUCOSTOP 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 θεραπεία πρώτης γραμμής ύστερα από αποτυχία δίαιτας, έχει παρουσιαστεί μείωση των επιπλοκών του διαβήτη (βλ. παράγραφο 5.1.).

4.2. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Ενήλικες με κανονική νεφρική λειτουργία (GFR≥90 ml/min)

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

Η συνήθης αρχική δοσολογία είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης 2 ή 3 φορές την ημέρα χορηγούμενα 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. Σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης (2 ως 3 γραμμάρια την ημέρα), δύναται να αντικατασταθούν δύο αναβράζοντα δισκία μετφορμίνης 500 mg με ένα αναβράζον δισκίο μετφορμίνης 1000 mg.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 3 g την ημέρα, χορηγούμενη σε 3 κατανεμημένες δόσεις. 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 υδροχλωρική μετφορμίνη δίδεται στη συνήθη αρχική δόση των 500 ή 850 mg 2 ή 3 φορές την ημέρα, ενώ η δόση ινσουλίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος.

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική ανεπάρκεια

Ο GFR πρέπει να αξιολογηθεί πριν την έναρξη της θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν μετφορμίνη και τουλάχιστον κάθε χρόνο μετά από αυτήν. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο περαιτέρω επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας και σε ηλικιωμένους ασθενείς, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται πιο συχνά, π.χ. κάθε 3-6 μήνες.

GFR mL/min	Μέγιστη συνολική ημερήσια δόση (να κατανέμεται σε 2-3 ημερήσιες δόσεις)	Επιπρόσθετοι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη
60-89	3000 mg	Θα πρέπει να εξετάζεται η μείωση της δόσης σε σχέση με μία μειωμένη νεφρική λειτουργία.

45-59	2000 mg	Οι παράγοντες που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της γαλακτικής οξέωσης (βλ. παράγραφο 4.4) θα πρέπει να εξετάζονται πριν την έναρξη λήψης της μετφορμίνης. Η αρχική δόση είναι το μέγιστο το μισό της μέγιστης δόσης.
30-44	1000 mg	
<30	-	Η μετφορμίνη αντενδείκνυται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μονοθεραπεία και συνδυασμός με ινσουλίνη

- Η μετφορμίνη μπορεί να χορηγείται σε παιδιά από 10 ετών και εφήβους.
- 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.

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 γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 2 g την ημέρα, χορηγούμενη σε 2 ή 3 κατανεμημένες δόσεις.

4.3. Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Οποιοσδήποτε τύπος οξείας μεταβολικής οξέωσης (όπως γαλακτική οξέωση, διαβητική κετοξέωση).
- Διαβητικό προκώμα.

- Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR < 30 ml/min).
- Οξείες καταστάσεις που ενδεχομένως συνοδεύονται από επηρεασμένη νεφρική λειτουργία όπως: Αφυδάτωση, βαριά λοίμωξη, καταπληξία.
- Πάθηση η οποία μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών (ειδικά οξεία πάθηση, ή επιδείνωση χρόνιας νόσου) όπως: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, 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, μία πολύ σπάνια αλλά σοβαρή μεταβολική επιπλοκή συχνότερα επέρχεται σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή καρδιοαναπνευστική νόσο ή σήψη. Συσσώρευση μετφορμίνης επέρχεται σε οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και αυξάνει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρής διάρροιας ή εμέτου, πυρετού ή μειωμένης πρόσληψης υγρών), η μετφορμίνη θα πρέπει προσωρινά να διακοπεί και προτείνεται να επικοινωνήσετε με έναν επαγγελματία υγείας.

Η λήψη φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να βλάψουν τη νεφρική λειτουργία (όπως τα αντιυπερτασικά, τα διουρητικά και τα ΜΣΑΦ) θα πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς υπό θεραπεία μετφορμίνης. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για γαλακτική οξέωση είναι η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία και οποιεσδήποτε καταστάσεις σχετιζόμενες με υποξία, καθώς και η ταυτόχρονη χρήση

φαρμακευτικών προϊόντων που μπορούν να προκαλέσουν γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο 4.3. και 4.5.).

Οι ασθενείς ή/και οι φροντιστές τους θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι για τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος, μυϊκές κράμπες, ατονία και υποθερμία ακολουθούμενη από κώμα. Σε περίπτωση εμφάνισης ύποπτων συμπτωμάτων, ο ασθενής πρέπει να διακόψει τη χρήση μετφορμίνης και να ζητήσει άμεση ιατρική φροντίδα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος (<7,35), αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα (>5mmol/l) και αυξημένο χάσμα ανιόντων και αναλογίας γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος.

Νεφρική λειτουργία

Ο GFR πρέπει να αξιολογηθεί πριν την έναρξη της θεραπείας και τακτικά μετά από αυτήν, βλ. παράγραφο 4.2. Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με GFR <30 ml/min και θα πρέπει προσωρινά να διακόπτεται αν παρουσιάζονται συνθήκες που μεταβάλλουν τη νεφρική λειτουργία, βλ. παράγραφο 4.3.

Καρδιακή λειτουργία

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υποξίας και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με σταθερή χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μια τακτική παρακολούθηση της καρδιακής και της νεφρικής λειτουργίας.

Για τους ασθενείς με οξεία και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια, η μετοφορμίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια οφειλόμενη σε σκιαγραφικά, έχοντας ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετοφορμίνης και την αύξηση του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης. Η μετοφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τη διάρκεια της διαδικασίας απεικόνισης και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά, με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί σταθερή, βλ. παράγραφο 4.2 και 4.5.

Χειρουργική επέμβαση

Η μετοφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται τη στιγμή της χειρουργικής επέμβασης με ολική, ραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της από στόματος διατροφής και με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί σταθερή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί πριν την έναρξη θεραπείας με μετοφορμίνη.

Καμία επίδραση της μετοφορμίνης στην ανάπτυξη και στην εφηβεία δεν έχει ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών διάρκειας ενός έτους αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία σε αυτά τα ειδικά σημεία. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της επίδρασης της μετοφορμίνης 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 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 αυτά τα παιδιά δεν διέφερε από την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους, 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 λήψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι παχύσαρκοι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν την υποθερμιδική διαίτα.

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

Η μετφορμίνη από μόνη της δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, ωστόσο συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά (π.χ. σουλφονουλουρίες ή μεγλιτινίδια).

ΠΡΟΣΟΧΗ:

Το GLUCOSTOP περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 105,20 mg νατρίου ανά αναβράζον δισκίο, που ισοδυναμεί με 5,3 % της συνιστώμενης από τον WHO μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. Επειδή τα αναβράζοντα δισκία περιέχουν αυξημένη

ποσότητα νατρίου, δεν πρέπει να συνιστώνται σε ασθενείς που ακολουθούν άναλο δίαιτα (νεφροπαθείς, καρδιοπαθείς).

Το GLUCOSTOP περιέχει ισομαλιτόλη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το GLUCOSTOP περιέχει σακχαρόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας σε γλυκόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης- ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

Οινόπνευμα

Δηλητηρίαση με οινόπνευμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας, υποσιτισμού ή ηπατικής ανεπάρκειας.

Ιωδιούχοι σκιαγραφικοί παράγοντες

Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν από, ή τη στιγμή της απεικονιστικής διαδικασίας και να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες με την προϋπόθεση ότι η νεφρική λειτουργία έχει επανεκτιμηθεί και έχει βρεθεί σταθερή, βλ. παράγραφο 4.2. και 4.4.

Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις χρήσης

Ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη νεφρική λειτουργία, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, π.χ. ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλο-οξυγενάσης (COX) II, αναστολέων ΜΕΑ, ανταγωνιστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II και διουρητικών, κυρίως διουρητικών της αγκύλης. Όταν εισάγονται ή χρησιμοποιούνται τέτοια προϊόντα σε συνδυασμό με μετφορμίνη, είναι απαραίτητη η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Φαρμακευτικά προϊόντα με ενδογενή υπεργλυκαιμική δραστηριότητα (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 τη 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 μειώσει την αποτελεσματικότητα της μετφορμίνης.
- Επαγωγείς του OCT1 (όπως η ριφαμπικίνη) μπορεί να αυξήσει 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 μειώσει την νεφρική αποβολή της μεθορμίνης και κατά συνέπεια να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης της μεθορμίνης στο πλάσμα.

- Αναστολείς του OCT1 και OCT2 (όπως κριζοτινίμη, ολαπαρίμη) μπορεί να μεταβάλλει την αποτελεσματικότητα και τη νεφρική κάθαρση της μεθορμίνης.

Συνιστάται επομένως προσοχή, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, όταν αυτά τα φάρμακα συγχρηγούνται με μεθορμίνη, καθώς η συγκέντρωση της μεθορμίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθεί. Εάν χρειάζεται, μπορεί να εξετασθεί προσαρμογή της δόσης της μεθορμίνης καθώς οι αναστολείς / επαγωγείς OCT μπορεί να μεταβάλλουν την αποτελεσματικότητα της μεθορμίνης.

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 μεθορμίνης 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 μη θεραπεύεται με μετφορμίνη, αλλά να χρησιμοποιείται ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος σε όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικότερα επίπεδα, προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος εμβρυϊκών δυσπλασιών.

Θηλασμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά/βρέφη που θηλάζουν. Εντούτοις, λόγω περιορισμένων διαθέσιμων στοιχείων, ο θηλασμός δε συνίσταται 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 το ενδεχόμενο κίνδυνο παρενεργειών για το παιδί.

Γονιμότητα

Η γονιμότητα των αρρένων ή θήλεων αρουραίων παρέμεινε ανεπηρέαστη από τη μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε δόσεις τόσο υψηλές όσο 600 mg/kg/ημέρα, το οποίο είναι περίπου τρεις φορές η μέγιστη συνιστώμενη ανθρώπινη ημερήσια δόση με βάση συγκρίσεις επιφάνειας σώματος.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μονοθεραπεία με μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και κατά συνέπεια δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης οχημάτων ή τη χρήση μηχανημάτων. 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. σουλφονουλουρίες, ινσουλίνη, μεγλιτινίδια).

4.8. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Κατά την έναρξη της θεραπείας, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, εμετό, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις εξαφανίζονται αυτόματα. Για την αποτροπή τους, συνιστάται η λήψη της μετοφορμίνης σε 2 ή 3 δόσεις την ημέρα και η αργή αύξηση της δόσης της.

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

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

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες

- Γαλακτική οξέωση (βλ. παράγραφο 4.4.).
- Μείωση απορρόφησης της βιταμίνης B12 με μείωση των επιπέδων της στον ορό σε ασθενείς υπό μακροχρόνια χρήση μετοφορμίνης. 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, 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 να λαμβάνεται η μετορφίνη 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.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες

- Μεμονωμένα περιστατικά για διαταραχές στις ηπατικές δοκιμασίες ή ηπατίτιδα που εξαφανίζονται με τη διακοπή της μετορφίνης.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες

- Δερματικές αντιδράσεις όπως ερύθημα, κνησμός, κνίδωση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε δημοσιευμένα και μετά την κυκλοφορία δεδομένα καθώς και σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό 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.

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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Δεν έχει παρατηρηθεί υπογλυκαιμία με δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης μέχρι 85 g, αν και έχει εμφανιστεί 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 αποτελεσματικότερη μέθοδος για την αφαίρεση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Από του στόματος λαμβανόμενα αντιδιαβητικά. Διγουανίδη, κωδικός ATC: A10BA02.

Μηχανισμός δράσης

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

Η μετφορμίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω 3 μηχανισμών:

- Στο ήπαρ, μειώνοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης.

- Στους μυες, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης,
- Και καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Η μετφορμίνη 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 (GLUTs).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της επί της γλυκαιμίας, η μετφορμίνη έχει ευεργετική επίδραση επί του λιπιδιακού 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 και ασφάλεια

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

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

- Σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου οποιασδήποτε επιπλοκής που έχει σχέση με το διαβήτη στην ομάδα μετφορμίνης (29.8 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο) έναντι δίαιτας μόνο (43.3

συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο), $p=0.0023$, και έναντι της ομάδας συνδυασμένης σουλφονουλουρίας και της ομάδας μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40.1 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο), $p=0.0034$,

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που έχει σχέση με το διαβήτη: μετφορμίνη 7.5 περιστατικά/ 1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 12.7 περιστατικά/ 1000 ασθενείς-χρόνο, $p=0.0017$,
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13.5 περιστατικά/ 1000 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 περιστατικά/ 1000 ασθενείς-χρόνο ($p=0.021$),
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 περιστατικά/ 1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 18 περιστατικά/ 1000 ασθενείς-χρόνο ($p=0.01$).

Το όφελος σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει επαληθευθεί όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σαν δευτερεύουσα θεραπεία σε συνδυασμό με 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 επαληθευθεί.

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 έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ύστερα από χορήγηση από το στόμα δισκίου υδροχλωρικής μετοφορμίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται σε περίπου 2,5 ώρες (t_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής μετοφορμίνης ύστερα από χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετοφορμίνης των 500 mg ή 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 από το στόμα, η απορρόφηση μετοφορμίνης φθάνει σε κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης μετοφορμίνης είναι μη γραμμική.

Στις συνιστώμενες δόσεις μετοφορμίνης και τα συνήθη σχήματα δοσολογίας, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και γενικά είναι μικρότερες από 1 μικρογραμμάρια/mL. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετοφορμίνης στο πλάσμα (C_{max}) δεν υπερέβησαν τα 5 μικρογραμμάρια/mL, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει το βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση της μετοφορμίνης. Ύστερα από χορήγηση από το στόμα 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 αποτελεσμάτων είναι άγνωστη.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες στο πλάσμα είναι αμελητέα. Η μετοφορμίνη 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 όρος κατανομής (Vd) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L.

Βιομετασχηματισμός

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

Αποβολή

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

Χαρακτηριστικά σε ειδικές ομάδες ασθενών

Νεφρική ανεπάρκεια

Διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια είναι σπάνια συνεπώς δεν μπορεί να γίνει καμία αξιόπιστη εκτίμηση της συστηματικής έκθεσης στη μετορφμίνη σε αυτή την υποομάδα σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ως εκ τούτου, η προσαρμογή της δόσης πρέπει να γίνεται κατά τις εκτιμήσεις της κλινικής αποτελεσματικότητας/ανοχής (βλ. παράγραφο 4.2)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτη εφάπαξ δόσης: Μετά από εφάπαξ δόση υδροχλωρικής μετοφορμίνης 500 mg, το φαρμακοκινητικό προφίλ σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα στοιχεία περιορίζονται σε μόνο μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μετοφορμίνης 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 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 μη κλινικά 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 και ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Povidone (PVP K-30), Sodium hydrogen carbonate, Sodium carbonate, Lemon flavour in powder (natural flavouring substances, maltodextrin, modified starch E1450, sucrose), Citric acid, Potassium acesulfame, Isomalt, Sodium cyclamate, Glycine.

6.2. **Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

6.3. **Διάρκεια ζωής**

Σωληνάρια πολυπροπυλενίου: 18 μήνες.

Strip αλουμινίου-προπυλενίου: 30 μήνες.

6.4. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

6.5. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το GLUCOSTOP 1000 mg είναι αναβράζον δισκίο που περιέχεται σε:

1. Σωληνάρια πολυπροπυλενίου με πώμα ασφαλείας. Κάθε συσκευασία (χάρτινο κουτί) περιέχει 4 σωληνάρια των 7 αναβραζόντων δισκίων το καθένα και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

2. Σε strip αλουμινίου-προπυλενίου. Κάθε συσκευασία (χάρτινο κουτί) περιέχει 14 strips των 2 αναβραζόντων δισκίων το καθένα και ένα Φύλλο Οδηγιών Χρήσης.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΙΟΥΛΙΑ ΚΑΙ ΕΙΡΗΝΗ ΤΣΕΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ Α.Β.Ε.Ε.

δ.τ. «INTERMED Α.Β.Ε.Ε.»

Καλυφτάκη 27, 145 64 Κηφισιά

Τηλ.: 210 6253 905

Fax : 210 6253906

e-mail: intermed@intermed.com.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

17502/29.08.2018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24.04.2013.

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04.09.2019.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ