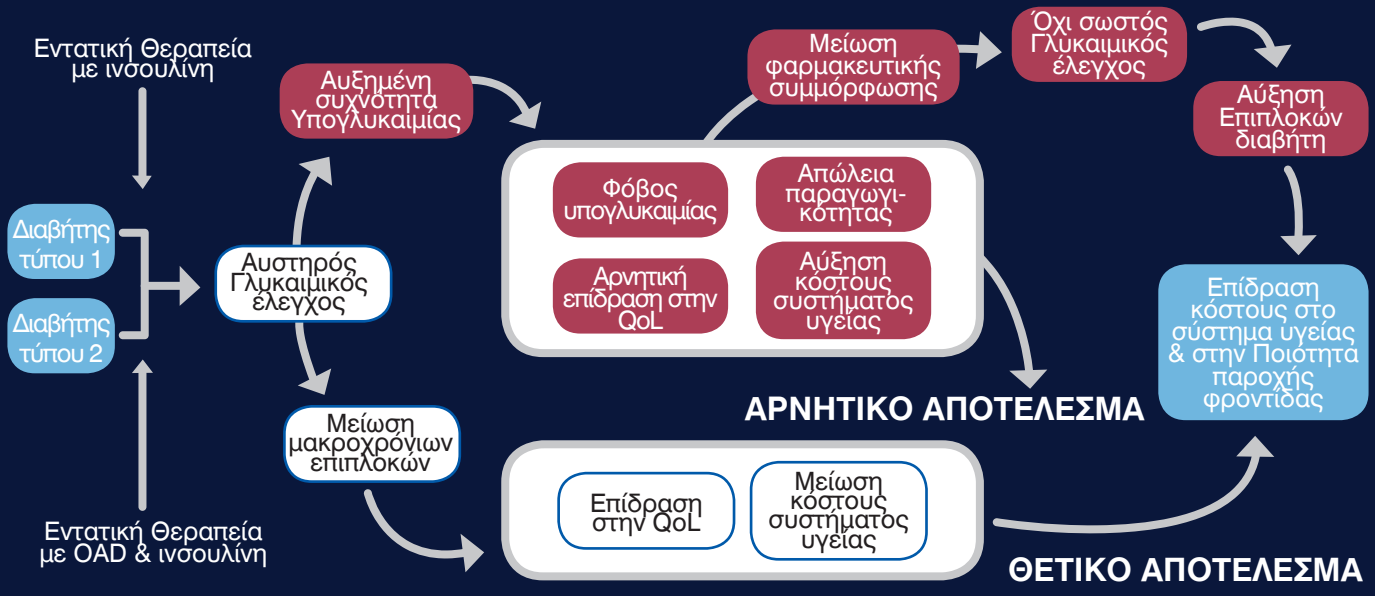
Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) παρουσιάζει επιπτώσεις τόσο στην QoL του ασθενούς όσο και στα οικονομικά του συστήματος Υγείας του κράτους



OAD: **Από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή**
QoL: **Ποιότητα Ζωής**

Ildiko Lingvay, Assistant Professor, Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, MD, MPH, MSCS, TOUCH BRIEFINGS (2011), US Endocrinology, p.95-102

Στη θεραπευτική στρατηγική του Διαβήτη τύπου 2 η μετφορμίνη...

... Συστήνεται ως πρώτη γραμμή θεραπείας ασθενών με ΣΔ 2 βάσει στοιχειοθετημένων κατευθυντήριων οδηγιών: EASD European Association for the Study of Diabetes · American Diabetes Association. Cure • Care • Commitment

- Σε όλα τα στάδια του θεραπευτικού αλγορίθμου
- Όταν αρχίζουμε ινσουλινοθεραπεία είναι λάθος η διακοπή της
- Μειώνει την HbA_{1c} 1,5-2%
- Έχει ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες
- Αυξάνει την επιβίωση των ασθενών
- Δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη
- Μειώνει τους θανάτους από ΕΜ (UKPDS) - όχι ΚΑ επιπλοκές
- Μειώνει το σωματικό βάρος
- ↓ Εμφάνισης Ca
- Μεγαλύτερο το όφελος χορήγησης στους νέους διαβητικούς και σε μεγάλη χρονική διάρκεια χορήγησης
- Η γενόσημη μορφή συμβάλλει στον έλεγχο των οικονομικών του ασθενούς και του κράτους

Ruisheng Song Diabetes Care (2016) 39:187–189, Diabetes Obes. Metab. 2010

SHOT ADVERTISING

GLUCOPLUS 1000mg/tab bt x 30

GLUCOFREE 850mg/tab bt x 60

eifron CARING FOR YOU

ΓΡΑΜΜΗ ΒΟΗΘΕΙΑΣ χωρίς χρέωση 801 11 16300

SOLUS V2™

Αποκλειστική Προώθηση:
Eifron | Λ. Πολυγύρου 32, Τ.Κ. 570 01, Τ.Θ. 60681 Θέρμη,
Θεσσαλονίκη | Τηλ. επικοινωνίας: 2310 461000
E-mail: info@eifron.com | www.eifron.com

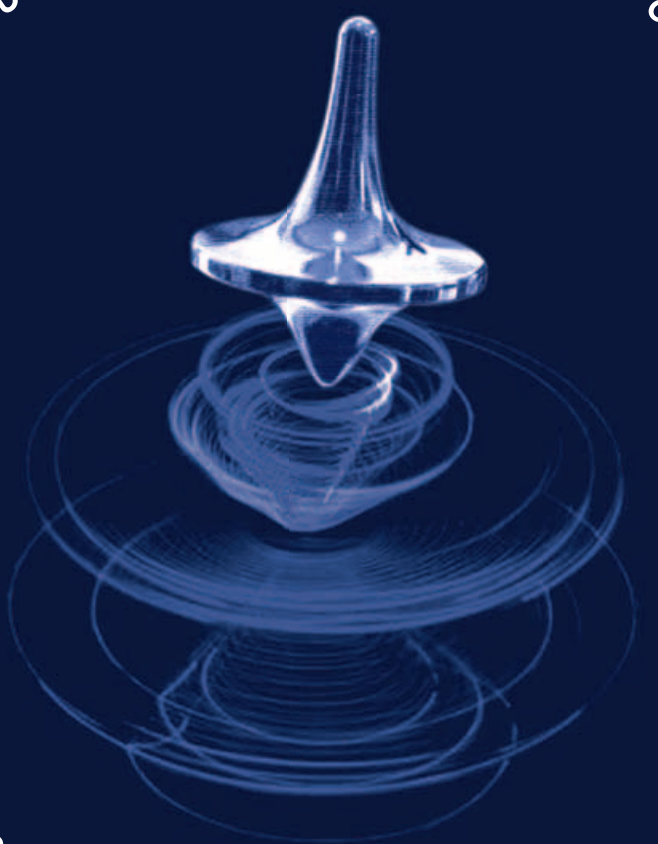
Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
FarmaSyn A.E. | Μονής Δαμάστας 6,
121 33, Περιστέρι, Τηλ. Κέντρο: 210 5777140,
Fax (Παραγγελιών): 210 5775420,
Φαρμακοεπαγρύπνηση: 210 8045712

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:

Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"
Αναφέρατε:
- **ΟΛΕΣ** τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Νέα φάρμακα** N
- Τις **ΣΟΒΑΡΕΣ** ανεπιθύμητες ενέργειες για τα **Γνωστά φάρμακα**

Glucoplus 1000 | Glucofree 850

Metformin



CARING FOR YOU

elpfron

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) ως ετερογενή ομάδα μεταβολικών διαταραχών παρουσιάζει...

... Υψηλό ποσοστό εμφάνισης

- 90-95% των διαγνωσθέντων περιστατικών με διαβήτη αφορούν τον τύπο 2

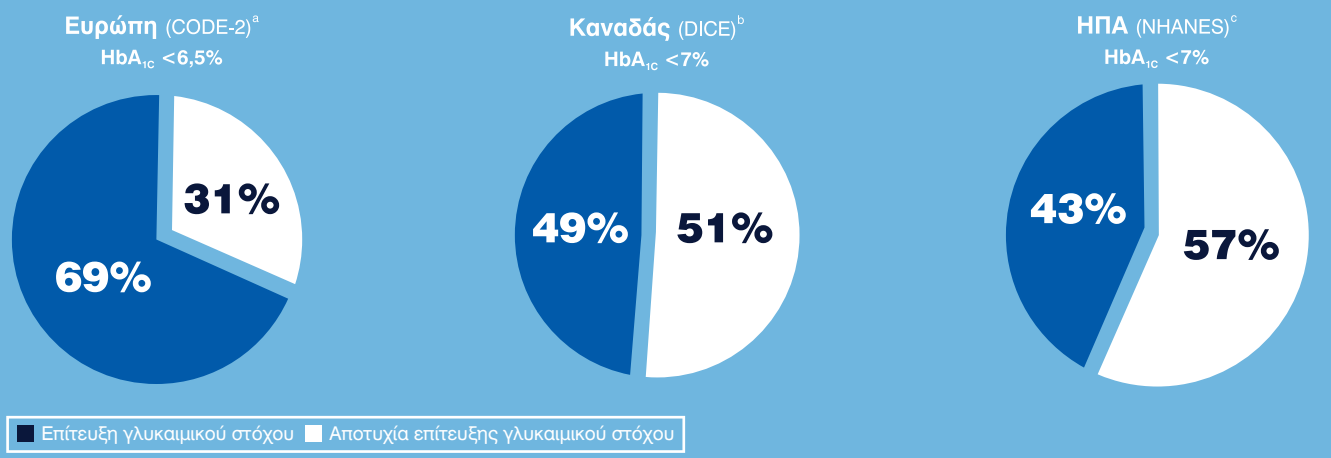
Diabetes at Glance (2016) Facts and Sheets Working to Reverse The US Epidemic

... Θεραπευτικά διλήμματα

- Τα 2/3 των ασθενών, ανεξαρτήτου θεραπευτικού σχήματος, δεν επιτυγχάνουν τα επίπεδα - στόχους HbA_{1c}

Saydah SH, et al. JAMA 2004; 291:335–342, Liebl A, et al. Diabetologia 2002; 45:S23–S28

Ποσοστό ασθενών που επιτυγχάνουν γλυκαιμικό στόχο.



a. A.Liebl et al (2002) Diabetologia,Vol (45), 7, pp s23-s28 / b. Harris SB et al (2005) Diabetes Res Clin Pract 70(1): 90-7 / c. Hoerger, TJ et al (2008) Diabetes Care 31(1): 81-86.

- 316 εκατομμύρια ασθενών παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης λόγω διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη

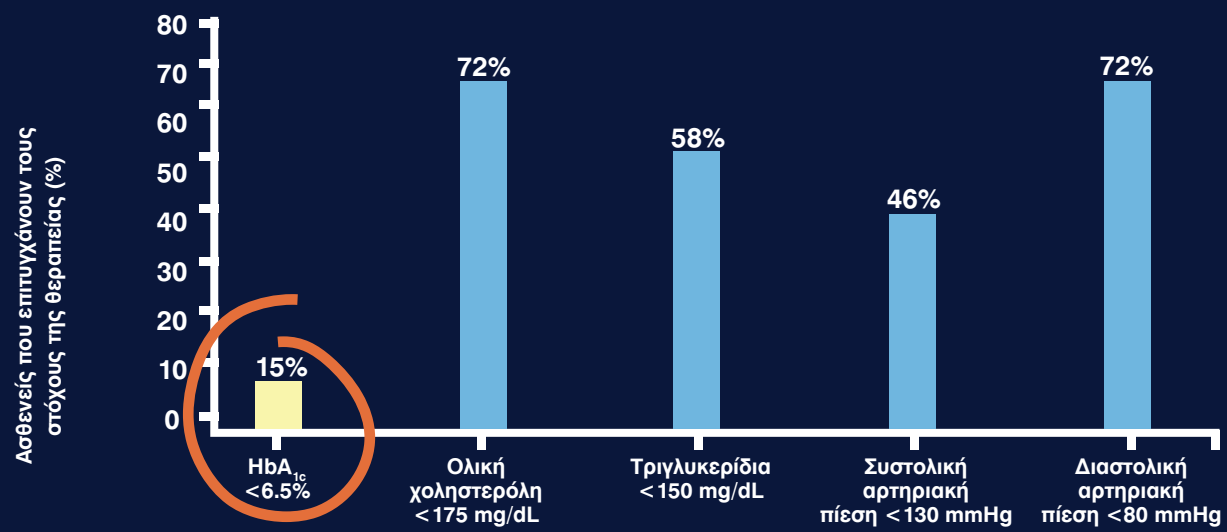
- 20-25% των ασθενών με διαβήτη τύπου 2 θα εμφανίσουν πρόωρη ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με σουλφονυλουρίες

BEATRIZ LUNA, PHARM.D et al Am Fam Physician. 2001 May 1:63(9):1747-1757

- Παρά την ανάπτυξη νέων θεραπειών και το υψηλό κόστος αυτών, υπάρχει ανεπάρκεια στον έλεγχο του διαβήτη [1,2,3]

1. Diabetes Care 2015;38:140–149, 2. IDF Diabetes Atlas, 2013, 3. Craig, Hattersley, & Donaghue, 2009

... Ανεπαρκή επίτευξη επιπέδων στόχων της HbA_{1c} συγκριτικά με τα λιπίδια και την πίεση του αίματος



Gaede P, et al. N Engl J Med 2003; 348:383–393.

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος: Glucoplus 1000 mg. Υδροχλωρική μετφορμίνη Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **1.** Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος Glucoplus 1000mg, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2.** Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 1000 mg υδροχλωρική μετφορμίνη, που αντιστοιχεί σε 780 mg βάσης μετφορμίνης. Για έκδοχα, βλ. παράγραφο 6.1. **3.** Φαρμακοτεχνική μορφή. Λευκά, μακρόστενα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διχοτομούμενα, με χαραγή στη μία πλευρά και εγκοπή στην άλλη. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσα μέρη. **4.** Κλινικά στοιχεία. 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις. Θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς όταν η επιβαλλόμενη δίαιτα και άσκηση δεν αρκούν μόνες τους για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας · Στους ενήλικες, το Glucoplus μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες από του στόματος, ή με ινσουλίνη · Σε παιδιά άνω των 10 ετών και εφήβους, το Glucoplus μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία, ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη. Σε παχύσαρκους 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 ενότητα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»). 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. **Δοσολογία**: Ενήλικες - 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 χορηγούμενο 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 3g την ημέρα, χορηγούμενη σε 3 κατανεμημένες δόσεις. Εάν πρόκειται για μετάβαση από άλλο από του στόματος λαμβανόμενο αντιδιαβητικό φάρμακο θα πρέπει να 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 χορηγείται στην συνήθη αρχική δόση των 500 mg ή 850 mg δύο έως τρεις φορές ημερησίως, ενώ η δόση ινσουλίνης προσαρμόζεται με βάση τις μετρήσεις γλυκόζης του αίματος. Ηλικιωμένοι - 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»). Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια - Η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, στάδιο 3a (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 45-59 ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] 45-59 ml/min/1,73m²) μόνο σε περίπτωση απουσίας άλλων καταστάσεων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης και με τις ακόλουθες προσαρμογές της δόσης: Η αρχική δόση είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, μία φορά την ημέρα. Η μέγιστη δόση είναι 1000 mg ημερησίως, χορηγούμενη ως 2 κατανεμημένες δόσεις. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (κάθε 3-6 μήνες). Εάν η CrCl ή ο eGFR μειωθεί <45 ml/min ή <45 ml/min/1,73 m² αντίστοιχα, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Παιδιατρικός πληθυσμός - Μονοθεραπεία και συνδυασμός με ινσουλίνη. Το Glucoplus 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. 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 δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 2 g την ημέρα, χορηγούμενη σε 2 ή 3 κατανεμημένες δόσεις. 4.3. Αντενδείξεις · Υπερευαισθησία στην μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1) · Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα · Μέτρια (στάδιο 3b) και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία (CrCl < 45 mL/min ή eGFR < 45 mL/min/1,73m²) · 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 μυοκαρδίου - Καταπληξία · Ηπατική ανεπάρκεια, οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, αλκοολισμός. 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την χρήση. **Γαλακτική οξέωση.** Η γαλακτική οξέωση είναι μία πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή (με υψηλό δείκτη θνησιμότητας ελλείψει άμεσης θεραπείας) μεταβολική επιπλοκή η οποία μπορεί να επέλθει λόγω συσσώρευσης της μετφορμίνης. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έπαιρναν μετφορμίνη, έχουν συμβεί πρωταρχικά σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία μπορεί να διαταραχθεί, για παράδειγμα στην περίπτωση της αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετο), ή κατά την έναρξη αντιυπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας και κατά την έναρξη θεραπείας με ένα μη-στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ). Στις οξείες καταστάσεις που αναφέρονται η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Άλλοι σχετικοί παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την αποφυγή γαλακτικής οξέωσης όπως ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια και οποιαδήποτε κατάσταση σχετιζόμενη με υποξία (όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) (βλ. επίσης παράγραφο 4.3). Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων όπως μυϊκές κράμπες, πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή αδυναμία. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να ενημερώνουν τον γιατρό τους αμέσως εάν παρατηρήσουν κάποια από αυτά τα συμπτώματα, ιδίως εάν οι ασθενείς είχαν καλή ανοχή στη μετφορμίνη πριν. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται, τουλάχιστον προσωρινά, μέχρι να διασαφηνιστεί η κατάσταση. Η επανέναρξη της θεραπείας με μετφορμίνη θα πρέπει να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη του ενδεχόμενου κινδύνου-οφέλους σε ατομική βάση καθώς επίσης και τη νεφρική λειτουργία. **Διάγνωση.** Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξειδωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κώμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/L, αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένο γαλακτικό/πυροσταφυλικό οξύ. Σε περίπτωση γαλακτικής οξέωσης ο ασθενής πρέπει να εισάγεται επειγόντως στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.9). Οι γιατροί θα πρέπει να προειδοποιούν τους ασθενείς για τον κίνδυνο και τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης. **Νεφρική λειτουργία.** Επειδή η μετφορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς, θα πρέπει να μετρώνται ή η κάθαρση κρεατινίνης (αυτή μπορεί να εκτιμηθεί από τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα Cockcroft-Gault) ή ο eGFR πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά: · τουλάχιστον μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, · τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές το χρόνο σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης στο κατώτατο όριο του φυσιολογικού, και σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σε περίπτωση CrCl < 45 ml/min (eGFR < 45 ml/min/1,73m²), αντενδείκνυται η μετφορμίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στα ηλικιωμένα άτομα είναι συχνή και ασυμπτωματική. Πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να διαταραχθεί, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση αφυδάτωσης, ή κατά την έναρξη θεραπείας με αντιυπερτασικά ή διουρητικά και κατά την έναρξη θεραπείας με ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται επίσης να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας με μετφορμίνη. **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 μετφορμίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). **Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων.** Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων σε ακτινολογικές μελέτες μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό μπορεί να προκαλέσει συσσώρευση της μετφορμίνης και να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Σε ασθενείς με eGFR > 60 ml/min/1,73m², η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά την διάρκεια της δοκιμής και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο, και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (eGFR μεταξύ 45 και 60 ml/min/1,73m²), η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.5). **Χειρουργική επέμβαση**. Η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν τις εκλεκτικές χειρουργικές επεμβάσεις με ολική, ραχιαία ή επισκληρήδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά την χειρουργική επέμβαση ή τη συνέχιση της από 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 και 12 ετών. **Άλλες προφυλάξεις.** Όλοι οι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτα τους με τακτική κατανομή των ποσοτήτων λήψης 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. **Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί**. Οινόπνευμα. Η οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας ή υποσιτισμού, ηπατικής ανεπάρκειας. Αποφύγετε τη χρήση οινοπνεύματος και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα. Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα. Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.Σε ασθενείς με eGFR > 60 ml/min/1,73m², η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά την διάρκεια της δοκιμής και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο, και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (eGFR μεταξύ 45 και 60 ml/min/1,73m²), η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί. **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 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. **Θηλασμός** 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 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 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 μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές: ≥ 1/10, συχνές: ≥ 1/100, < 1/10, όχι συχνές: ≥ 1/1000, < 1/100, σπάνιες: ≥ 1/10.000, < 1/1000, πολύ σπάνιες: < 1/10.000. **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 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. **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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω της Κίτρινης Κάρτας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Λεωφόρος Μεσογείων 284, Χολαργός, Αθήνα, Ελλάδα, 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 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. Μηχανισμός Δράσης. Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμικές ενέργειες, που μειώνει και τη βασική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έγκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν δημιουργεί υπογλυκαιμία. 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). **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες.** Σε κλινικές μελέτες, η χρήση της μετφορμίνης συσχετίστηκε είτε με τη σταθερότητα του βάρους, είτε με τη μέτρια απώλεια βάρους. Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από την δράση της επί της γλυκαιμίας, η μετφορμίνη έχει ευεργετική επίδραση επί του λιπιδικού μεταβολισμού. 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 της γλυκόζης του αίματος σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με μετφορμίνη ύστερα από αποτυχία με δίαιτα μόνο, έχει δείξει: · σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου 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 σουλφονυλουρίας 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 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο, p=0,017 · σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο έναντι δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο (p=0,011), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονυλουρίας και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο (p=0,021) · σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/ 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 σουλφονυλουρία. 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 παρατηρήθηκε σε ενήλικες. 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Απορρόφηση. ΄Υστερα από χορήγηση από το στόμα ενός δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται σε περίπου 2,5 ώρες (t_{max}). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της υδροχλωρικής μετφορμίνης ύστερα από χορήγηση δισκίου υδροχλωρικής μετφορμίνης των 500 mg ή 850 mg είναι περίπου 50-60% στα υγιή άτομα. ΄Υστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, το μη απορροφημένο κλάσμα που ανακτάται στα κόπρανα ήταν 20-30%. ΄Υστερα από χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση μετφορμίνης φθάνει σε κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης είναι μη γραμμική. Στις συνιστώμενες δόσεις μετφορμίνης και τα συνήθη σχήματα δοσολογίας, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και γενικά είναι μικρότερες από 1 μικρογραμμάριο/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης 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 των δισκίων της μετφορμίνης. ΄Υστερα από χορήγηση από το στόμα 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 χρόνου 35 λεπτών για τη μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η κλινική σχέση αυτών των αποτελεσμάτων είναι άγνωστη. Κατανομή. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη καταμερίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι μικρότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου την ίδια στιγμή. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανότατα αποτελούν δευτερεύοντα χώρο κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (Vd) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L. Μεταβολισμός. Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο. Αποβολή. Η κάθαρση της μετφορμίνης από τους νεφρούς είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται με σπειραματική διήθηση και σωληνοειδή απέκκριση. ΄Υστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα, ο φαινόμενος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι περίπου 6,5 ώρες. Σε περίπτωση διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας η νεφρική κάθαρση μειώνεται αναλογικά με την κάθαρση της κρεατινίνης και έτσι ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής παρατείνεται, οδηγώντας σε αυξημένα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα. 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 μετφορμίνη 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 μετφορμίνης 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 μια μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μετφορμίνης των 500mg δυο φορές την ημέρα για 7 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) και η συστηματική έκθεση (AUC0-t) μειώθηκαν κατά περίπου 33% και 40% αντίστοιχα, σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες οι οποίοι λάμβαναν επαναλαμβανόμενες δόσεις 500mg δυο 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 ασφαλείας. Προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας 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 εφαρμόζεται. 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. Συσκευασία με 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Νοσοκομειακές συσκευασίες με 600 (20x30) επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. **7.** Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ΦΑΡΜΑΣΥΝ Α.Ε. Μονής Δαμάστας 6, 12133 Περιστέρι, Ελλάδα, Τηλ: +30 210 5777140 Φαξ: +30 210 5788791, E-mail: info@farmasyn.gr **8.** Αριθμός άδειας κυκλοφορίας 42250/14/19-01-2016. 9. Ημερομηνία πρώτης έγκρισης / ανανέωσης της άδειας 12-02-2008 / 05-06-2014. **10.** Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου 01/2016

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος: Glucofree 850 mg. Υδροχλωρική μετφορμίνη - Επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο. **1.** Ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος: Glucofree επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 850mg. **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. Οβάλ δισκία επικαλυμμένα με λεπτό, λευκό υμένιο, με χαραγή στη μία πλευρά και εγκοπή στην άλλη. Η εγκοπή χρησιμεύει μόνο για να διευκολύνει τη θραύση του δισκίου και την κατάποσή του και όχι για τον διαχωρισμό σε ίσες δόσεις. **4.** Κλινικά στοιχεία. 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις. Θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε παχύσαρκους ασθενείς όταν η επιβαλλόμενη δίαιτα και άσκηση δεν αρκούν μόνες τους για την αποκατάσταση της γλυκαιμικής ισορροπίας. · 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 θεραπεία (πρώτης γραμμής) ύστερα από αποτυχία δίαιτας, έχει παρουσιαστεί μείωση των επιπλοκών του διαβήτη (βλ ενότητα 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»). 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης. **Δοσολογία:** Ενήλικες - Μονοθεραπεία και συνδυασμός με άλλους από του στόματος λαμβανόμενους 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 στη 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. Ηλικιωμένοι: 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»). Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια - Η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, στάδιο 3a (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 45-59 ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] 45-59 ml/min/1,73m2) μόνο σε περίπτωση απουσίας άλλων καταστάσεων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης και με τις ακόλουθες προσαρμογές της δόσης: Η αρχική δόση είναι 500 mg ή 850 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης, μία φορά τη ημέρα. Η μέγιστη δόση είναι 1000 mg ημερησίως, χορηγούμενη ως 2 καταμερισμένες δόσεις. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται στενά (κάθε 3-6 μήνες). Εάν η CrCl ή οι eGFR μειωθεί <45 ml/min ή <45 ml/min/1,73 m2 αντίστοιχα, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως. 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 υδροχλωρικής μετφορμίνης 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 δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 2 g την ημέρα, χορηγούμενη σε 2 ή 3 καταμερισμένες δόσεις. 4.3. Αντενδείξεις: · Υπερευαισθησία στην μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλ. παράγραφο 6.1) • Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα. · Μέτρια (στάδιο 3β) και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία (π.χ.κάθαρση κρεατινίνης 45 ή eGFR<45ml/min/1,73 m². · 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: - Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια - 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 μία πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή (με υψηλό δείκτη θνησιμότητας ελλείψει άμεσης θεραπείας), μεταβολική επιπλοκή η οποία μπορεί να επέλθει λόγω συσσώρευσης της μετφορμίνης. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έπαιρναν μετφορμίνη, έχουν συμβεί πρωταρχικά σε διαβητικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δοθεί σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία μπορεί να διαταραχθεί, για παράδειγμα στην περίπτωση αφυδάτωσης (σοβαρή διάρροια ή έμετο), ή κατά την έναρξη αντιυπερτασικής ή διουρητικής θεραπείας και κατά την έναρξη θεραπείας με ένα μη-στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο (ΜΣΑΦ). Στις οξείες καταστάσεις που αναφέρονται η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά. Άλλοι σχετικοί παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την αποφυγή γαλακτικής οξέωσης όπως ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, κέτωση, παρατεταμένη νηστεία, υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, ηπατική ανεπάρκεια και οποιαδήποτε κατάσταση σχετιζόμενη με υποξία (όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου) (βλ. επίσης παράγραφο 4.3). Ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε περίπτωση εμφάνισης μη ειδικών συμπτωμάτων όπως μυϊκές κράμπες, πεπτικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος και σοβαρή αδυναμία. Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να ενημερώνουν τον ιατρό τους αμέσως εάν παρατηρήσουν κάποια από αυτά τα συμπτώματα, ιδιαίτερα εάν οι ασθενείς είχαν καλή ανοχή στη μετφορμίνη πριν. Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται, τουλάχιστον προσωρινά, μέχρι να διασαφηνιστεί η κατάσταση. Η επανέναρξη της θεραπείας με μετφορμίνη θα πρέπει να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη τον λόγο κινδύνου-οφέλους σε ατομική βάση καθώς επίσης και τη νεφρική λειτουργία. **Διάγνωση:** Η γαλακτική οξέωση χαρακτηρίζεται από οξεωτική δύσπνοια, κοιλιακό άλγος και υποθερμία ακολουθούμενη από κώμα. Τα διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα είναι μείωση του pH του αίματος, επίπεδα γαλακτικού οξέος στο πλάσμα άνω των 5 mmol/L, αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένο γαλακτικό/πυροσταφυλικό οξύ. Σε περίπτωση γαλακτικής οξέωσης ο ασθενής πρέπει να εισάγεται επειγόντως στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.9). Οι γιατροί θα πρέπει να προειδοποιούν τους ασθενείς για τον κίνδυνο και τα συμπτώματα της γαλακτικής οξέωσης. **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 τον τύπο Cockcroft-Gault) ή ο eGFR 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. Σε περίπτωση CrCl < 45 ml/min (eGFR < 45 ml/min/1,73m2), αντενδείκνυται η μετφορμίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Η μειωμένη νεφρική λειτουργία στα ηλικιωμένα άτομα είναι συχνή και ασυμπτωματική. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε καταστάσεις όπου η νεφρική λειτουργία ενδέχεται να διαταραχθεί όπως για παράδειγμα σε περίπτωση αφυδάτωσης, ή κατά την έναρξη θεραπείας με αντιυπερτασική ή διουρητική και κατά την έναρξη θεραπείας με ένα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνιστάται επίσης να ελέγχεται η νεφρική λειτουργία πριν την έναρξη της θεραπείας με μετφορμίνη. **Καρδιακή λειτουργία:** Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια διατρέχουν υψηλότερο 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 μετφορμίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3). **Χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων.** 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. Σε ασθενείς με eGFR > 60 ml/min/1,73m2, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν, ή και κατά την διάρκεια της δοκιμής και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο, και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.5). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (eGFR μεταξύ 45 και 60 ml/min/1,73m2), η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.5). **Χειρουργική επέμβαση:** Η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση 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 μόνο εάν έχει τεκμηριωθεί η φυσιολογική νεφρική λειτουργία. **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Η διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 θα πρέπει να έχει επιβεβαιωθεί πριν την έναρξη θεραπείας με μετφορμίνη. Καμία επίδραση της μετφορμίνης στην ανάπτυξη και στην εφηβεία δεν έχει ανιχνευθεί κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών μελετών διάρκειας ενός έτους αλλά δεν υπάρχουν διαθέσιμα μακροχρόνια στοιχεία σε αυτά τα ειδικά σημεία. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της επίδρασης της μετφορμίνης σε αυτές τις παραμέτρους, σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη, ιδιαίτερα όταν αυτά βρίσκονται στην 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 και 12 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. **Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί:** Οινόπνευμα - Η οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας ή υποσιτισμού, ηπατικής ανεπάρκειας. Αποφεύγετε τη χρήση οινοπνεύματος και φαρμάκων που περιέχουν οινόπνευμα. Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα - Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία οδηγεί σε συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης. Σε ασθενείς με eGFR > 60 ml/min/1,73m2, η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά την διάρκεια της δοκιμής και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο, και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (eGFR μεταξύ 45 και 60 ml/min/1,73m2), η μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων και να επανεισάγεται τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο αφού έχει επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει περαιτέρω επιδεινωθεί. 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. Αν χρειαστεί, προσαρμόστε την δοσολογία της μετφορμίνης κατά τη θεραπεία με το αντίστοιχο φάρμακο και κατά τη 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. 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 της γλυκόζης τους 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 μετφορμίνη δεν προκαλεί υπογλυκαιμία και κατά συνέπεια δεν επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης οχημάτων ή τη χρήση μηχανών. Ωστόσο, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (π.χ. σουλφονυλουρίες, ινσουλίνη ή 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 μετφορμίνης 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 μετφορμίνη. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών καθορίζεται ως ακολούθως: πολύ συχνές: ≥ 1/10, συχνές: ≥ 1/100, < 1/10, όχι συχνές: ≥ 1/1000, < 1/100, σπάνιες: ≥ 1/10.000, < 1/1000, 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 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 εξαφανίζονται 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. Αναφορά 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 συστήματος αναφοράς: Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, Χολαργός 155 62 Τηλέφωνο: 213 2040 000 Φαξ: +30 210 6549585, 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.** Φαρμακολογικές ιδιότητες: 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Από του στόματος λαμβανόμενα αντιδιαβητικά. Διγουανίδια. Κωδικός ATC: A10BA02. Μηχανισμός δράσης - Η μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντιυπεργλυκαιμικές ενέργειες, που μειώνει και τη βασική και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν δημιουργεί υπογλυκαιμία. 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). Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις: Σε κλινικές μελέτες η χρήση της μετφορμίνης συσχετίστηκε 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 λιπιδικού μεταβολισμού. Αυτό έχει αποδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόσθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η μετφορμίνη μειώνει τη συνολική χοληστερίνη, τη χοληστερίνη LDL και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Κλινική αποτελεσματικότητα: Η προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη (UKPDS) έχει αποδείξει το μακροπρόθεσμο όφελος του εντατικού ελέγχου της γλυκόζης του αίματος σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων σε παχύσαρκους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με μετφορμίνη ύστερα από αποτυχία με δίαιτα μόνο, έχει δείξει: · σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου 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 σουλφονυλουρίας 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 συμβάντα/1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο, p=0,017 · σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου γενικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο έναντι δίαιτας μόνο 20,6 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο (p=0,011), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης σουλφονυλουρίας και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο (p=0,021) · σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/ 1000 ασθενείς-χρόνο, δίαιτα μόνο 18 συμβάντα/ 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 σουλφονυλουρία. 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 παρατηρήθηκε σε ενήλικες. 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Απορρόφηση - Ύστερα από χορήγηση δόσης από το στόμα 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 μετφορμίνης 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 ήταν 20-30%. Ύστερα από χορήγηση από το στόμα, η απορρόφηση μετφορμίνης φθάνει σε κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης είναι μη γραμμική. Στις συνιστώμενες δόσεις μετφορμίνης και τα συνήθη σχήματα δοσολογίας, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και γενικά είναι μικρότερες από 1 μικρογραμμάριο/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα (Cmax) δεν υπερέβησαν τα 5 μικρογραμμάρια/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις. Η τροφή μειώνει το βαθμό και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση των δισκίων της μετφορμίνης. Ύστερα από χορήγηση από το στόμα 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 χρόνου 35 λεπτών για τη μέγιστη τιμή συγκέντρωσης στο πλάσμα. Η κλινική σχέση αυτών των αποτελεσμάτων είναι άγνωστη. Κατανομή: Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη καταμερίζεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Η μέγιστη τιμή στο αίμα είναι μικρότερη από τη μέγιστη τιμή στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου την ίδια στιγμή. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια πιθανότατα αποτελούν δευτερεύοντα χώρο κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (Vd) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 L. Μεταβολισμός: Η μετφορμίνη απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Κανένας μεταβολίτης δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο. Αποβολή: Η κάθαρση της μετφορμίνης από τους νεφρούς είναι > 400 ml/min, δείχνοντας ότι η μετφορμίνη 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 μετφορμίνης 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 μετφορμίνη 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 δόσεις υδροχλωρικής μετφορμίνης 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 μετφορμίνης 500 mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (Cmax) και η συστηματική έκθεση (AUC0-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 ασφαλείας: 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.** 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 εφαρμόζεται. 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, 30, 60 και 120 επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο. Νοσοκομειακές συσκευασίες με 600 (20x30) επικαλυμμένα δισκία με λεπτό υμένιο. Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες. 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης: Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις. **7.** Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ΦΑΡΜΑΣΥΝ Α.Ε. Μονής Δαμάστας 6, 12133 Περιστέρι, Ελλάδα, Τηλ: +30 210 5777140, Φαξ: +30 210 5788791, E-mail: info@farmasyn.gr. **8.** Αριθμός άδειας κυκλοφορίας 78403/4-11-2015. **9.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης / ανανέωσης της άδειας 8-2-2007 / 20-11-2012. **10.** Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου 11/2015