

**LYCIS** oral.sol. 1000mg/5ml**METFORMIN HYDROCHLORIDE****ΠΟΣΙΜΟ ΔΙΑΛΥΜΑ 300ml****1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

LYCIS 1000mg/5ml Πόσιμο διάλυμα

**2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε 5ml πόσιμο διάλυμα περιέχουν 1000mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Κάθε ml περιέχει 200 mg υδροχλωρικής μετφορμίνης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Προπυλεστέρας του παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E217) 0,55 mg/5 ml

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

**3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Πόσιμο διάλυμα

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα με χαρακτηριστική οσμή ροδάκινου

**4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ****4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, ιδίως σε υπέρβαρους ασθενείς, όταν η αντιμετώπιση μόνο με δίαιτα και άσκηση δεν έχει ως αποτέλεσμα επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.

Σε ενήλικες, το LYCIS Πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή με ινσουλίνη.

Σε παιδιά από 10 ετών και άνω και σε εφήβους, το LYCIS Πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ινσουλίνη.

Σε υπέρβαρους ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με μετφορμίνη ως θεραπεία πρώτης γραμμής μετά από αποτυχία της δίαιτας, έχει παρουσιαστεί μείωση των επιπλοκών του διαβήτη (βλ. παράγραφο 5.1).

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**ΔοσολογίαΕνήλικες**Μονοθεραπεία και συνδυασμός με άλλους από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες**

Η συνήθης εναρκτήρια δόση είναι 500mg (2,5ml) ή 850mg (4,25ml) υδροχλωρικής μετφορμίνης 2 ή 3 φορές ημερησίως, χορηγούμενη κατά τη διάρκεια του γεύματος ή αμέσως μετά.

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 τη γαστρεντερική ανεκτικότητα.

Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 3g (15ml) ημερησίως, χορηγούμενη σε 3 διαιρεμένες δόσεις.

Εάν πρόκειται να γίνει μετάβαση από άλλον από του στόματος αντιδιαβητικό παράγοντα: διακόψτε τον άλλο παράγοντα και ξεκινήστε την αγωγή με μετφορμίνη στη δόση που υποδεικνύεται παραπάνω.

**Συνδυασμός με ινσουλίνη**

Η υδροχλωρική μετφορμίνη και η ινσουλίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε θεραπεία συνδυασμού για την επίτευξη καλύτερου ελέγχου της γλυκόζης του αίματος. Η υδροχλωρική μετφορμίνη χορηγείται στη συνήθη εναρκτήρια δόση των 500mg (2,5ml) ή 850mg (4,25ml) 2 ή 3 φορές ημερησίως, ενώ η δόση της ινσουλίνης προσαρμόζεται ανάλογα με τις μετρήσεις της γλυκόζης του αίματος.

Ηλικιωμένοι

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

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Η υδροχλωρική μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, σταδίου 3α (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 45-59ml/min ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης [eGFR] 45-59ml/min/1,73m<sup>2</sup>) μόνο σε περίπτωση απουσίας άλλων καταστάσεων που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης και με τις ακόλουθες προσαρμογές της δόσης:

Η εναρκτήρια δόση είναι 500mg (2,5ml) ή 850mg (4,25ml) υδροχλωρικής μετφορμίνης, μία φορά ημερησίως. Η μέγιστη δόση είναι 1000mg (5ml) ημερησίως, χορηγούμενη σε 2 διαιρεμένες δόσεις. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά (κάθε 3-6 μήνες).

Εάν η CrCl ή ο eGFR μειωθεί <45ml/min ή <45ml/min/1,73m<sup>2</sup> αντίστοιχα, η υδροχλωρική μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

#### **Μονοθεραπεία και συνδυασμός με ινσουλίνη**

- Το LYCIS Πόσιμο διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά από 10 ετών και άνω και σε εφήβους.
- Η συνήθης εναρκτήρια δόση είναι 500mg (2,5ml) ή 850mg (4,25ml) υδροχλωρικής μετφορμίνης, μία φορά ημερησίως, χορηγούμενη κατά τη διάρκεια ή μετά από το γεύμα.

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 τη γαστρεντερική ανεκτικότητα. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση υδροχλωρικής μετφορμίνης είναι 2g (10ml) ημερησίως, χορηγούμενη σε 2 ή 3 διαιρεμένες δόσεις.

#### Τρόπος χορήγησης

Το LYCIS Πόσιμο διάλυμα είναι μόνο για χρήση από του στόματος.

Μια διαβαθμισμένη σύριγγα για χρήση από του στόματος και ένας Προσαρμογέας σύριγγας που τοποθετείται στη φιάλη (Press-In Bottle Adapter, PIBA) διατίθενται με το προϊόν.

1. Ανοίξτε τη φιάλη και κατά την πρώτη χρήση εισάγετε τον Προσαρμογέα που εφαρμόζεται στη φιάλη.
2. Εισαγάγετε τη σύριγγα στον Προσαρμογέα που εφαρμόζεται στη φιάλη και αναρροφήστε τον απαιτούμενο όγκο από την ανεστραμμένη φιάλη.
3. Απομακρύνετε τη γεμάτη σύριγγα από τη φιάλη σε κατακόρυφη θέση.
4. Αδειάστε το περιεχόμενο της σύριγγας στο στόμα. Επαναλάβετε τα βήματα 2 έως 4 όσο χρειάζεται προκειμένου να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση.
5. Ξεπλύνετε τη σύριγγα και επανατοποθετήστε το πώμα στη φιάλη (ο Προσαρμογέας που εφαρμόζεται στη φιάλη να παραμείνει στη θέση του).

Στη συσκευασία συμπεριλαμβάνεται επίσης ένα δοσομετρικό κουτάλι των 10ml.

#### Σημείωση

Εάν είναι απαραίτητο, το LYCIS Πόσιμο διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί μέσω γαστρικού, δωδεκαδακτυλικού και ρινικού σωλήνα σίτισης ο οποίος θα πρέπει να ξεπλένεται δύο φορές με 10 ml νερό αμέσως μετά τη χορήγηση.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στην υδροχλωρική μετφορμίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Διαβητική κετοξέωση, διαβητικό προκώμα.
- Μέτρια (στάδιο 3β) και σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρική δυσλειτουργία (CrCl<45ml/min ή eGFR<45ml/min/1,73m<sup>2</sup>).
- Οξείες καταστάσεις που ενδεχομένως συνοδεύονται από τροποποίηση της νεφρικής λειτουργίας όπως: αφυδάτωση, βαριά λοίμωξη, καταπληξία.
- Πάθηση η οποία μπορεί να προκαλέσει υποξία των ιστών (ιδίως μια οξεία πάθηση ή επιδείνωση χρόνιας νόσου) όπως: μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καταπληξία.
- Ηπατική ανεπάρκεια, οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα, αλκοολισμός.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

##### Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι μια πολύ σπάνια, αλλά σοβαρή (με υψηλό δείκτη θνησιμότητας ελλείψει άμεσης θεραπείας) μεταβολική επιπλοκή, η οποία μπορεί να προκληθεί λόγω συσσώρευσης της μετφορμίνης. Οι αναφερθείσες περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς που έπαιρναν μετφορμίνη, έχουν συμβεί κυρίως 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 υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Άλλοι σχετιζόμενοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την αποφυγή της γαλακτικής οξέωσης, όπως ο ανεπαρκώς ελεγχόμενος διαβήτης, η κέτωση, η παρατεταμένη νηστεία, η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, η ηπατική ανεπάρκεια και οποιαδήποτε κατάσταση που σχετίζεται με υποξία (όπως η μη αντιρροπούμενη 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 το κοιλιακό άλγος και η 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 προηγουμένως. Η υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται, τουλάχιστον προσωρινά, μέχρι να διασαφηνιστεί η κατάσταση. Η επανέναρξη της αγωγής με μετφορμίνη θα πρέπει να εξεταστεί λαμβάνοντας υπόψη τη σχέση οφέλους/κινδύνου 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 5mmol/L, αυξημένο χάσμα ανιόντων και αυξημένη αναλογία γαλακτικού/πυροσταφυλικού οξέος. Σε περίπτωση γαλακτικής οξέωσης, ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί 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 η κάθαρση κρεατινίνης (αυτή μπορεί να εκτιμηθεί από τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού χρησιμοποιώντας την εξίσωση Cockcroft-Gault) ή ο eGFR πριν την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια τακτικά:

- τουλάχιστον μία φορά ετησίως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία,
- τουλάχιστον δύο έως τέσσερις φορές ετησίως σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης στο κατώτατο όριο του φυσιολογικού και σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε περίπτωση  $CrCl < 45 \text{ ml/min}$  ( $eGFR < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), η υδροχλωρική μετφορμίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η μειωμένη νεφρική λειτουργία σε ηλικιωμένους ασθενείς 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 υδροχλωρική μετφορμίνη.

#### Καρδιακή λειτουργία

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

Για τους ασθενείς με οξεία και ασταθή καρδιακή ανεπάρκεια, η υδροχλωρική μετφορμίνη αντενδείκνυται (βλ. 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  $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , η υδροχλωρική μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τον χρόνο του ελέγχου και να επανεισάγεται μόνο αφού παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο, και μόνο εφόσον επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει παρουσιάσει περαιτέρω επιδείνωση (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ( $eGFR$  μεταξύ 45 και 60  $\text{ml/min/1,73m}^2$ ), η υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων και να επανεισάγεται μόνο αφού παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο εφόσον επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει παρουσιάσει περαιτέρω επιδείνωση (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Χειρουργική επέμβαση

Η υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση με ολική, ενδοραχιαία ή επισκληρίδιο αναισθησία. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει ξανά όχι νωρίτερα από 48 ώρες μετά από τη χειρουργική επέμβαση ή από την επαναφορά της από του 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 υδροχλωρική 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 για αυτά τα ειδικά σημεία. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της επίδρασης της μετφορμίνης σε αυτές τις παραμέτρους σε παιδιά που λαμβάνουν θεραπεία με μετφορμίνη, ιδίως 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 διεξάχθηκαν σε παιδιά και εφήβους. Αν και η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της υδροχλωρικής 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 θα πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτά τους με σωστή κατανομή της πρόσληψης υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της ημέρας. Οι υπέρβαροι ασθενείς πρέπει να συνεχίζουν τη δίαιτα περιορισμένων θερμίδων.

Οι συνηθισμένες εργαστηριακές δοκιμασίες για παρακολούθηση του διαβήτη πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά.

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

#### Έκδοχα που ενδέχεται να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις

Το LYCIS Πόσιμο διάλυμα περιέχει προπυλεστέρα του παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E217) που ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

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

#### Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί

##### Οινόπνευμα

Η οξεία δηλητηρίαση από οινόπνευμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης, ιδίως σε περιπτώσεις νηστείας ή υποσιτισμού και ηπατικής ανεπάρκειας.

Αποφεύγετε την κατανάλωση οινοπνεύματος και φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν οινόπνευμα.

##### Ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα

Η ενδοαγγειακή χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μετφορμίνης και αυξημένο κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

Σε ασθενείς με  $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , η υδροχλωρική μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται πριν ή κατά τον χρόνο του ελέγχου και να επανεισάγεται μόνο αφού παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο, και μόνο εφόσον επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει παρουσιάσει περαιτέρω επιδείνωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια ( $eGFR$  μεταξύ 45 και  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ), η υδροχλωρική μετφορμίνη θα πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων και να επανεισάγεται μόνο αφού παρέλθουν τουλάχιστον 48 ώρες μετά τον έλεγχο και μόνο εφόσον επανεκτιμηθεί η νεφρική λειτουργία και δεν έχει παρουσιάσει περαιτέρω επιδείνωση.

#### Συνδυασμοί που απαιτούν προφυλάξεις χρήσης

Φαρμακευτικά προϊόντα με ενδογενή υπεργλυκαιμική δράση (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 υδροχλωρικής μετφορμίνης κατά τη θεραπεία με το αντίστοιχο φαρμακευτικό προϊόν και κατά τη διακοπή του.

#### Διουρητικά, κυρίως διουρητικά της αγκύλης

Μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο 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 διαβήτης) 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 επιβλαβείς επιπτώσεις στην κύηση, 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 κύησης, συνιστάται ο διαβήτης να μην αντιμετωπίζεται με υδροχλωρική μετφορμίνη, αλλά να χρησιμοποιείται ινσουλίνη για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος σε όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικά επίπεδα, προκειμένου να μειώνεται ο κίνδυνος εμβρυϊκών δυσπλασιών.

#### Θηλασμός

Η μετφορμίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά/βρέφη που θηλάζουν. Εντούτοις, λόγω περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια θεραπείας με υδροχλωρική μετφορμίνη. Η απόφαση για το αν θα διακοπεί ο θηλασμός θα πρέπει να λαμβάνεται, έχοντας λάβει υπόψη το όφελος του θηλασμού και τον ενδεχόμενο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών για το παιδί.

#### Γονιμότητα

Η γονιμότητα των αρρένων ή θηλέων αρουραίων παρέμεινε ανεπηρέαστη από τη μετφορμίνη όταν χορηγήθηκε σε δόσεις έως 600mg/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 έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας όταν η υδροχλωρική μετφορμίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες (π.χ. σουλφονουλιδίες, 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 υποχωρούν αυτόματα. Για την αποτροπή τους, συνιστάται η λήψη της υδροχλωρικής μετφορμίνης σε 2 ή 3 ημερήσιες δόσεις και η αύξηση των δόσεων με αργούς ρυθμούς.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανιστούν κατά τη διάρκεια θεραπείας με μετφορμίνη. Οι συχνότητες εμφάνισης καθορίζονται ως ακολούθως: 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 στον ορό σε ασθενείς υπό μακροχρόνια χρήση υδροχλωρικής μετφορμίνης. Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη αυτή η αιτιολογία εάν ο ασθενής εμφανίζει μεγαλοβλαστική αναιμία.

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

###### *Συχνές*

- Διαταραχές της γεύσης.

##### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

###### *Πολύ συχνές*

- Γαστρεντερικές διαταραχές όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος και απώλεια της όρεξης. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συμβαίνουν πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρούν αυθόρμητα. Για την αποτροπή τους, συνιστάται να λαμβάνεται η υδροχλωρική μετφορμίνη σε 2 ή 3 δόσεις ημερησίως κατά τη διάρκεια του γεύματος ή μετά το γεύμα. Η αργή αύξηση της δόσης μπορεί επίσης να βελτιώσει τη γαστρεντερική ανεκτικότητα.

##### Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

###### *Πολύ σπάνιες*

- Μεμονωμένα περιστατικά ανωμαλιών στις εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας ή ηπατίτιδα που υποχωρούν μετά τη διακοπή της υδροχλωρικής μετφορμίνης.

##### Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

###### *Πολύ σπάνιες*

- Δερματικές αντιδράσεις όπως ερύθημα, κνησμός και κνίδωση.

##### **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Σε δημοσιευμένα δεδομένα και σε δεδομένα μετά την κυκλοφορία, 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 αναφερθεί 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 οποιοδήποτε 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 έως 85g, αν και έχει παρουσιαστεί γαλακτική οξέωση υπό τέτοιες συνθήκες. Η υψηλή υπερδοσολογία της μετφορμίνης ή οι επακόλουθοι κίνδυνοι 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 απομάκρυνση του γαλακτικού οξέος και της μετφορμίνης είναι η αιμοκάθαρση.

## 5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη μείωση της γλυκόζης του αίματος. Διγουανίδες, κωδικός ATC: A10BA02

#### Μηχανισμός δράσης

Η υδροχλωρική μετφορμίνη είναι ένα διγουανίδιο με αντι-υπεργλυκαιμικές επιδράσεις, το οποίο μειώνει τόσο τη βασική όσο και τη μεταγευματική γλυκόζη του πλάσματος. Δεν διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και κατά συνέπεια δεν προκαλεί υπογλυκαιμία.

Η υδροχλωρική μετφορμίνη είναι δυνατόν να ενεργεί μέσω 3 μηχανισμών:

- μειώνοντας την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης μέσω αναστολής της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης.
- στους μυς, αυξάνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη και βελτιώνοντας την περιφερική λήψη και χρήση γλυκόζης.
- καθυστερώντας την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο.

Η υδροχλωρική μετφορμίνη διεγείρει την ενδοκυτταρική σύνθεση του γλυκογόνου ενεργώντας επί της συνθετάσης γλυκογόνου.

Η υδροχλωρική μετφορμίνη αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς όλων των τύπων μεμβρανικών μεταφορέων γλυκόζης (GLUT) που είναι γνωστοί μέχρι σήμερα.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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

Στον άνθρωπο, ανεξάρτητα από τη δράση της επί της γλυκαιμίας, η υδροχλωρική μετφορμίνη έχει ευεργετική επίδραση στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Αυτό έχει καταδειχθεί σε θεραπευτικές δόσεις σε ελεγχόμενες μεσοπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες: η υδροχλωρική μετφορμίνη μειώνει τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης και των 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 υπέρβαρους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υδροχλωρική μετφορμίνη μετά από αποτυχία με δίαιτα μόνο, κατέδειξε:

- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφάνισης οποιασδήποτε επιπλοκής που σχετίζεται με τον διαβήτη στην ομάδα της μετφορμίνης (29,8 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη) έναντι μόνο της δίαιτας (43,3 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη),  $p=0,0023$ , και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουλουρία και μονοθεραπείας με ινσουλίνη (40,1 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτος),  $p=0,0034$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου θνησιμότητας που σχετίζεται με τον διαβήτη: μετφορμίνη 7,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, δίαιτα μόνο 12,7 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη,  $p=0,017$
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου συνολικής θνησιμότητας: μετφορμίνη 13,5 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη έναντι μόνο της δίαιτας 20,6 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,011$ ), και έναντι των ομάδων συνδυασμένης θεραπείας με σουλφονουλουρία και μονοθεραπείας με ινσουλίνη 18,9 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,021$ )
- σημαντική μείωση του απόλυτου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου: μετφορμίνη 11 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη, μόνο δίαιτα 18 συμβάντα/1.000 ασθενείς-έτη ( $p=0,01$ )

Το όφελος σχετικά με το κλινικό αποτέλεσμα δεν έχει καταδειχθεί όταν η υδροχλωρική μετφορμίνη χρησιμοποιείται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία.

Στον διαβήτη τύπου 1, ο συνδυασμός μετφορμίνης και ινσουλίνης έχει χρησιμοποιηθεί σε επιλεγμένους ασθενείς, αλλά το κλινικό όφελος αυτού του συνδυασμού δεν έχει επαληθευθεί επίσημα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε περιορισμένο παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας 10-16 ετών που λάμβαναν θεραπεία για 1 χρόνο έδειξαν παρόμοια απόκριση όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε ενήλικες.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Απορρόφηση

Κατόπιν χορήγησης μιας δόσης μετφορμίνης από το στόμα, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται σε περίπου 2,5 ώρες ( $t_{max}$ ). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ενός δισκίου μετφορμίνης των 500mg ή των 850mg είναι περίπου 50-60% σε υγιή άτομα. Κατόπιν χορήγησης μιας δόσης από το στόμα, το μη απορροφηθέν κλάσμα που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν 20-30%.

Κατόπιν χορήγησης από το στόμα, η απορρόφηση της μετφορμίνης υφίσταται κορεσμό και είναι ατελής. Θεωρείται ότι η φαρμακοκινητική της απορρόφησης της μετφορμίνης είναι μη γραμμική.

Στις συνιστώμενες δόσεις μετφορμίνης και στα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα, οι συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης στο πλάσμα επιτυγχάνονται εντός 24 έως 48 ωρών και είναι γενικά χαμηλότερες από 1μg/ml. Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, τα μέγιστα επίπεδα μετφορμίνης στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) δεν υπερβαίνουν τα 5μg/ml, ακόμα και σε μέγιστες δόσεις.

Η τροφή μειώνει την έκταση και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση των δισκίων της μετφορμίνης. Κατόπιν χορήγησης από το στόμα ενός δισκίου των 850mg, παρατηρήθηκε 40% χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, 25% μείωση της AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) και παράταση 35 λεπτών του χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα. Η κλινική συσχέτιση αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Καταδείχθηκε ότι το LYCIS Πόσιμο Διάλυμα είναι βιοϊσοδύναμο με την υδροχλωρική μετφορμίνη σε μορφή κόνεως για πόσιμο διάλυμα σε σακουλάκια στη δόση των 1000mg όσον αφορά την  $C_{max}$  και την AUC σε υγιή άτομα που έχουν καταναλώσει τροφή.

#### Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι αμελητέα. Η μετφορμίνη καταμερίζεται στα ερυθροκύτταρα. Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα είναι χαμηλότερη από τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και εμφανίζεται περίπου στον ίδιο χρόνο. Τα ερυθροκύτταρα πιθανότατα αποτελούν δευτερεύον διαμέρισμα κατανομής. Ο μέσος όγκος κατανομής (Vd) κυμαίνεται μεταξύ 63-276 l.

#### Μεταβολισμός

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

#### Αποβολή

Η νεφρική κάθαρση της μετφορμίνης είναι > 400ml/min, γεγονός που υποδεικνύει ότι η μετφορμίνη αποβάλλεται με πειραματική διήθηση και σωληναριακή απέκκριση. Κατόπιν χορήγησης μιας δόσης από το στόμα, ο εμφανής 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 500mg, το φαρμακοκινητικό προφίλ σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται σε υγιείς ενήλικες.

Μελέτη πολλαπλών δόσεων: Τα δεδομένα περιορίζονται σε μόνο μία μελέτη. Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500mg δύο φορές ημερησίως για 7 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και η συστηματική έκθεση (AUC<sub>0-t</sub>) μειώθηκαν περίπου κατά 33% και 40% αντίστοιχα, σε σύγκριση με διαβητικούς ενήλικες που λάμβαναν επαναλαμβανόμενες δόσεις των 500mg δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες. Καθώς η δόση τιτλοποιείται ξεχωριστά με βάση τον γλυκαιμικό έλεγχο, 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 και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Προπυλεστέρας του παραϋδροξυβενζοϊκού νατρίου (E217),

Φωσφορικό νάτριο διϋδρογονικό διϋδρικό (E339)

Δινάτριο φωσφορικό άλας άνυδρο (E339)

Σουκραλόζη

Βελτιωτικό γεύσης ροδάκινο (περιέχει προπυλενογλυκόλη και αιθανόλη)

Υδροξείδιο νατρίου (για προσαρμογή του pH)

Κεκαθαρμένο ύδωρ

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

18 μήνες

Μετά το πρώτο άνοιγμα να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C και να χρησιμοποιείται εντός 2 μηνών (60 ημερών).

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

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

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

Το LYCIS 1000mg/5ml Πόσιμο διάλυμα διατίθεται σε φαιοκίτρινες γυάλινες φιάλες τύπου III των 150ml ή των 30ml με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά που μπορεί να ανιχνευτεί τυχόν παραβίασή του.

Μία σύριγγα των 5ml από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE) με ενδιάμεσες διαβαθμίσεις των 0,25ml ένας προσαρμογέας σύριγγας/φιάλης και ένα διαβαθμισμένο δοσιμετρικό πώμα των 10ml με διαβαθμίσεις των 5 και 10ml περιέχονται επίσης στη συσκευασία για χρήση από του στόματος.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** VITA LONGA I.K.E., Ευριπίδου 18, 10559 Αθήνα

**8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:** 117638/18/16-01-2019

**9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ:** 26-09-2017

**10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:** Ιούλιος 2020