

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metformin-Tchaikapharma 850 mg film-coated tablets
Метформин-Чайкафарма 850 mg филмирани таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-10263/12.04.07-г	
712/13.03.07	Мерин

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 850 mg Metformin hydrochloride
За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели до светлокремави, овални, със заоблени ръбове, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Metformin hydrochloride се прилага като допълнение към диета и физически упражнения, с цел контрол на количеството глюкоза в кръвта при пациенти с тип 2 диабет, когато само диетата и физическите упражнения не водят до адекватен гликемичен контрол.

При възрастни, metformin може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.

При пациенти с наднормено тегло с тип 2 диабет е показано, че след неуспешна диета, лечението с metformin води до намаляване на усложненията, свързани с диабета. (виж 5.1 Фармакодинамични свойства)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата metformin е индивидуална и варира при различните пациенти в зависимост от ефективността и толеранса. Таблетките се приемат перорално по време на хранене, като се започва от ниски дози, които постепенно се увеличават. Постепенното повишаване на дозата подобрява гастроинтестиналната толерантност и спомага за определяне на минималната доза, необходима за адекватен контрол на глюкозното съдържание в кръвта.

Възрастни:

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти:

Обичайната начална доза на metformin е 850 mg веднъж дневно, давана по време на хранене. Дозата се увеличава с 850 mg на всеки две седмици, разделена на няколко приема. Максималната дневна доза metformin е 3 g. Дози над 2 g се понасят по-добре, ако се приемат три пъти дневно по време на хранене.

Комбинация с инсулин:

Metformin и инсулин могат да се прилагат в комбинация за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Обичайната начална доза е една таблетка веднъж дневно, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.



Пациенти в напреднала възраст: Поради възможността от намалена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст, дозата на metformin трябва да се уточнява в зависимост от бъбречната функция, която трябва да се контролира редовно. (виж т. 4.4)

При започване на лечението или по време на постепенното нарастване на дозата, количеството глюкоза в кръвната плазма се използва за определяне на терапевтичната реакция към metformin. Впоследствие количеството гликозилиран хемоглобин може да се измерва на интервали от около три месеца. Оптимален терапевтичен ефект се установява, когато най-ниските ефективни дози, както при монотерапия, така и при комбинация със сулфониурейни производни или инсулин, осигуряват добър гликемичен контрол.

4.3 Противопоказания

Не се препоръчва приемането на филмираните таблетки в следните случаи:

- При пациенти с бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (напр. серумни нива на креатинин ≥ 1.5 mg/dL при мъже или ≥ 1.4 mg/dL при жени, или аномално отделяне на креатинин) или при състояния на пациентите, които могат да повлияят функционирането на бъбреците, като сърдечно-съдов колапс (шок), остър инфаркт на миокарда и сепсис.
- При пациенти с хепатоцелуларна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.
- При пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, изискваща фармакологично лечение.
- При пациенти, подложени на радиологични изследвания, при които се прилагат итравенозно йодинирани контрастни средства, тъй като използването им може да доведе до остра бъбречна недостатъчност. При тези пациенти трябва да се спре приема на metformin hydrochloride преди или по време на теста и да не се възобновява 48 часа след това, и само след като бъбречната функция е отново изследвана и установена за нормална.
- При пациенти със свръхчувствителност към metformin hydrochloride или към някое от помощните вещества.
- При пациенти с остра или хронична метаболитна ацидоза, включително диабетна кетоацидоза, придружена или не с кома. При диабетната кетоацидоза се прилага инсулин.
- При пациенти със заболяване, което причинява тъканна хипоксия, като сърдечна или дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда или шок.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза:

Лактатната ацидоза е сериозно метаболитно усложнение, което в редки случаи се проявява по време на приемането на metformin. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, абдоминална болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни показатели включват повишени нива лактат в кръвта (>5 mmol/L), понижено рН на кръвта, електролитни нарушения с повишено изтичане на аниони и повишено съотношение лактат/пируват. При приблизително 50 % от случаите лактатната ацидоза е с летален изход.

Случаите на лактатна ацидоза по време на лечение с metformin са рядко срещани (приблизително 0.03 случая/1000 пациенти годишно).

Първоначалната поява на лактатна ацидоза е установена при пациенти с диабет, при които противопоказанията при прием на metformin не са строго спазвани. Това включва приемането на metformin hydrochloride от пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност, алкохолици, пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност или някакво състояние, свързано с тъканна хипоксия.

Появата на лактатната ацидоза изисква незабавна хоспитализация на пациента, приема на metformin се прекратява и се прилагат спешни мерки за лечение. Препоръчва се хемодиализа, за да се елиминира ацидозата и да се отстрани натрупаният metformin. Подобна манипулация обикновено води до отстраняване на симптомите и възстановяване.

Бъбречна дейност:



Тъй като metformin се екскретира чрез бъбреците, нивата на серумния креатинин трябва да се определят преди започване на лечението и редовно след това:

- най-малко веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция;
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горната граница на нормата при възрастни пациенти.

Хипогликемия:

При пациенти, подложени на монотерапия с metformin hydrochloride, не се проявява хипогликемия. Хипогликемия се наблюдава при комбиниран прием с други агенти, понижаващи кръвната захар (напр. сулфониурейни производни и инсулин), поради което се налага вземането на предпазни мерки при комбиниран прием с други агенти, понижаващи съдържанието на глюкоза в кръвта.

Неспособност за контрол на кръвната захар:

При пациенти с диабет, проявата на някакво стресово състояние, като треска, травма, инфекция или операция, могат да причинят временна неспособност за контрол на кръвната захар. При подобни случаи, може да се наложи спирането на metformin и да се приложи инсулин. Приемът може да се възстанови, след като премине острото състояние.

При пациенти, при които впоследствие metformin губи терапевтичната си способност, може да се добави лекарство от групата на сулфониурейните производни. При липса на терапевтичен ефект при комбинацията на metformin със сулфониурейни производни, тогава се изисква преминаване към инсулинова терапия.

Хирургични процедури:

Metformin трябва да бъде спрял 48 часа преди планираната операция с обща анестезия и обикновено не трябва да се възобновява 48 часа след това.

Други предупреждения:

Всички пациенти трябва да продължават тяхната диета с редовно разпределение на дневния въглехидратен прием. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат индивидуалната нискокалорична диета.

Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабет трябва да се извършват редовно.

Metformin, прилаган самостоятелно, не предизвиква хипогликемия. Въпреки това се препоръчва да се подхожда с повишено внимание, когато се използва в комбинация с инсулин или сулфониурейни производни.

Деца и юноши: Безопасността и ефективността на metformin hydrochloride при пациенти в детска или юношеска възраст не е доказана.

Пациенти в напреднала възраст: С напредване на възрастта, дейността на бъбреците се редуцира, поради което при възрастни пациенти, прилагането на metformin трябва да се извършва внимателно. Специално внимание се изисква при включването на антихипертензивни, антидиуретични и нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС), които могат да нарушат бъбречната дейност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Употребата съвместно с хипогликемизиращи лекарства (като сулфониурейни производни и инсулин) повишава риска от хипогликемия. От друга страна, глюкокортикоиди (за системно и локално приложение), β_2 -агонисти и диуретици, които имат вътрешна хипергликемична активност, могат да намалят ефекта на metformin.

АСЕ-инхибитори могат да понижат нивата на глюкоза в кръвта.



Cimetidine инхибира бъбречната тубулна секреция на metformin, понижава бъбречния клирънс на metformin с 27 % за период от 24 часа, когато cimetidine и metformin се приемат в комбинация. Съобщено е, че комбинираното приемане с алкохол, повишава риска от лактатна ацидоза, както и от хипогликемия.

Когато metformin hydrochloride се приема с лекарства, за които е известно, че имат негативен ефект върху бъбречните функции, е необходимо да се подхожда внимателно.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Категория В

Данните от употребата при бременни жени не показват, че metformin въздейства неблагоприятно върху бременността или здравето на фетуса/новороденото дете. До момента няма други релевантни епидемиологични данни. Отклоненията от нормата в нивата на кръвната захар повишават риска от вродени аномалии. За поддържане на количеството на глюкоза в кръвта възможно най-близко до нормалните граници по време на бременност за предпочитане е администрирането на инсулин.

Кърмене:

Metformin се екскретира в млякото при кърмещи плъхове и достига нива, сравними с тези в плазмата. Не са налични сходни данни при жени, поради което трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови приемане на филмираните таблетки, като се има предвид важноста на това лечение за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията с metformin hydrochloride не причинява хипогликемия и затова не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, пациентите трябва да са предупредени за риска от появата на хипогликемия при комбиниран прием на metformin със сулфонилурейни производни или инсулин.

7.8 Нежелани лекарствени реакции

Много чести ($\geq 1/10$):

- стомашно-чревни нарушения - гастроинтестиналните симптоми са най-честите странични ефекти, наблюдавани при прилагането на metformin. Те включват гадене, повръщане, стомашни болки, диария и анорексия. Тези симптоми са краткотрайни, появяват се най-често при започване на терапията и отминават спонтанно. Понякога е необходимо временно намаляване на дозата. Гастроинтестиналните симптоми могат да се подтиснат, като лечението започне с ниски дози и постепенно повишение на количеството. Желателно е приемане да е по време на хранене.

Чести ($> 1/100, < 1/10$):

- нарушения на метаболизма и храненето - при започване на лечението близо 3 % от пациентите се оплакват от неприятен метален вкус, който обикновено отминава от само себе си.

Нечести ($> 1/1\ 000, < 1/100$):

- нарушения на имунната система - съобщавано е за появата на умерена еритема при някои свръхчувствителни пациенти. Честотата на такива ефекти се счита за много рядка.

- нарушения на метаболизма и храненето - при продължително лечение с metformin се наблюдава дефицит на Витамин В₁₂ в резултат на намалена абсорбция, поради което се препоръчва изследване на серумните концентрации на Витамин В₁₂.



Редки (> 1/10 000, < 1/1 000)

- нарушения на метаболизма и храненето - лактатната ацидоза е изключително рядък, но потенциално фатален страничен ефект на metformin hydrochloride. Обикновено се проявява, когато не са взети предвид страничните ефекти при прилагането на metformin.

4.9 Предозиране

Дози на metformin hydrochloride, дори по-високи от 85 g, не е установено да причиняват хипогликемия. При тези условия, обаче се проявява лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние, изискващо незабавна хоспитализация. Препоръчва се незабавна хемодиализа, за да се отстрани натрупания медикамент от пациенти, при които има подозрение за предозиране с metformin.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Перорални антидиабетни бигваниди

АТС код: A10BA 02

Metformin е перорален антидиабетен продукт, който подобрява контрола на кръвната захар при пациенти с тип 2 диабет, понижавайки плазмената концентрация на кръвната захар при гладуване и след хранене. Фармакологичните механизми на действие се различават от тези на сулфонилурейните производни. Преди всичко, metformin действа чрез подобряване на инсулиновата чувствителност, в резултат на което се понижава продукцията на глюкоза в черния дроб и се повишава периферното поглъщане и утилизацията на глюкозата. Също така, понижава абсорбцията на глюкоза в червата. Всичко това води до осъществяване на добър гликемичен контрол. Освен това, за разлика от сулфонилурейните производни, metformin не предизвиква хипогликемия, както при пациенти с диабет, така и при здрави хора и не причинява хиперинсулинемия. Секрецията на инсулин се запазва непроменена, докато нивата на инсулин в плазмата при гладуване и през целия ден всъщност могат да се понижат.

Metformin има благоприятен ефект върху серумните липиди, които често са аномални при пациенти с тип 2 диабет. При клинични изследвания е показано, че когато нормалните нива са необичайно завишени, metformin понижава нивата на триглицеридите, общия холестерол и LDL-холестерола.

За разлика от сулфонилурейните производни, metformin спомага телесното тегло да се запази стабилно или дори да намалее до някаква степен. По тази причина той се предпочита при диабетици с наднормено тегло.

5.2 Фармакокинетични свойства

Здрави пациенти:

Абсорбция и бионаличност:

След перорален прием на 850 mg metformin hydrochloride, бионаличността е приблизително 50 - 60 %.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на metformin.

Metformin се свързва слабо с плазмените протеини. Постоянни плазмени концентрации обикновено се достигат след 24 до 48 часа.

Метаболизъм и екскреция:

Metformin не се метаболизира от черния дроб, поради което на практика се екскретира напълно непроменен в урината. Metformin се подлага на гломерулна филтрация и тубулна екскреция. Тубулната секреция е основният път за отстраняването му. След орален прием



абсорбирания metformin се екскретира от бъбреците в първите 24 часа, като плазменият полуживот е около 6.2 часа. В кръвта периодът на полуживот е приблизително 17.6 часа, което предполага, че разпространението се осъществява от червените кръвни клетки.

Пациенти с тип 2 диабет: При нормална бъбречна дейност не се наблюдават различия във фармакокинетиката на metformin при диабетици и здрави хора.

Пациенти с бъбречна недостатъчност: При пациенти с понижена бъбречна функция (основаващо се на измерения клирънс на креатинин), полуживотът на metformin в плазмата и в кръвта се удължава и бъбречният клирънс намалява пропорционално на понижението на креатининовия клирънс.

Пациенти с чернодробна недостатъчност: Няма сведения за фармакокинетиката на metformin при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Пациенти в напреднала възраст: Фармакокинетичните изследвания на metformin при здрави пациенти в напреднала възраст показват, че тоталният клирънс на metformin в плазмата се понижава, полуживотът се удължава и C_{max} се повишава, в сравнение със здрави млади пациенти. Промените във фармакокинетиката на metformin с възрастта се дължат в най-висока степен на промените в бъбречните функции с напредване на възрастта.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

Списък на помощните вещества

Metformin филмирани таблетки 850 mg

Помощни вещества:	Количество в таблетка
Sodium starch glycollate (Type A)	34.00 mg
Povidone (PVP K-30)	68.00 mg
Maize starch	17.00 mg
Magnesium stearate	5.10 mg
Silica, colloidal anhydrous (Aerosil 200)	11.90 mg
Относително тегло:	986.00 mg
Филмообразуващи вещества:	
Hyromellose (E-15)	8.00 mg
Macrogol (PEG-6000)	0.616 mg
Talc	5.10 mg
Titanium dioxide	3.20 mg
Propylene glycol	0.616 mg
Общо тегло	1003.53 mg

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.



6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Три PVC/PVDC алуминиеви блистера, всеки от които съдържа по 10 филмирани таблетки, в картонена кутия с листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
гр. Варна 9010, “Н.Й.Вапцаров” № 1, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2007

