

МА  
СЕРТИФИКАТ  
28.01.09

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТАТА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**NORMAGLYC 500 mg film-coated tablets**

**НОРМАГЛИК 500 mg филмирани таблетки**

**NORMAGLYC 850 mg film-coated tablets**

**НОРМАГЛИК 850 mg филмирани таблетки**

**NORMAGLYC 1000 mg film-coated tablets**

**НОРМАГЛИК 1000 mg филмирани таблетки**

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

**NORMAGLYC 500 mg**

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg metformin hydrochloride, отговарящи на 390 mg metformin

**NORMAGLYC 850 mg**

Всяка филмирана таблетка съдържа 850 mg metformin hydrochloride, отговарящи на 663 mg metformin

**NORMAGLYC 1000 mg**

Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg metformin hydrochloride, отговарящи на 780 mg metformin

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки

**NORMAGLYC 500 mg**

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирани „А” от едната страна и „60” от другата страна.

**NORMAGLYC 850 mg**

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирани „А” от едната страна и „61” от другата страна.

**NORMAGLYC 1000 mg**

Бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирани „А” от едната страна и „62” от другата страна. Браздата върху таблетките не е делителна черта и поради това те не могат да бъдат счупени на две равни половини.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на захарен диабет тип 2, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само диета и физически упражнения не взят до адекватен гликемичен контрол.



- При възрастни Normaglyc филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетични средства или с инсулин.
- При деца на възраст над 10 години и юноши Normaglyc филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Установено е намаление на усложненията, свързани с диабета, при пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2, лекувани с metformin като първи избор на лечение след неуспешна диетата (виж точка 5.1.).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### **Възрастни:**

*Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетични средства*

- Обичайната начална доза е 500 mg или 800 mg metformin hydrochloride 2 или 3 пъти дневно, приемани по време или след хранене.

След 10 или 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Бавното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Максималната препоръчвана доза metformin hydrochloride е 3g дневно, разделени на 3 приема.

Ако се предвижда замяна на друго перорално антидиабетно средство: прекратете приема на другото средство и започнете лечение с metformin hydrochloride в дозите, описани по-горе.

### *Комбинация с инсулин*

Metformin hydrochloride и инсулин могат да се прилагат в комбинирана терапия за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Metformin hydrochloride се прилага в обичайната начална доза от 500 mg или 850 mg metformin hydrochloride 2 или 3 пъти дневно, докато дозировката на инсулин се определя от измерените нива на кръвната захар.

### **Пациенти в напреднала възраст:**

Поради възможността бъбречната функция да е понижена при пациенти в напреднала възраст, дозировката на metformin hydrochloride трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция. Необходимо е редовно измерване на бъбречната функция (виж точка 4.4.).

### **Деца и юноши:**

*Монотерапия и комбинация с инсулин*

- Normaglyc филмирани таблетки може да се прилага при деца на възраст над 10 години и при юноши.
- Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg metformin hydrochloride веднъж дневно по време или след хранене.

След 10 или 15 дни дозировката трябва да се адаптира на база измерените нива на кръвната захар. Бавното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Максималната препоръчвана доза metformin hydrochloride е 2 g дневно, разделени на 2 или 3 приема.

## 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към metformin hydrochloride или към някое от помощните вещества;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна пре-кома;
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като:
  - дехидратация,



- тежка инфекция,
- шок,
- вътресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни средства (виж т. 4.4.).
- Остри или хронични състояния, които могат да предизвикат тъканна хипоксия, като:
  - сърдечна или респираторна недостатъчност,
  - скорошен инфаркт на миокарда,
  - шок;
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- Кърмене.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### **Лактатна ацидоза:**

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно метаболитно усложнение (висока смъртност при липса на своевременно лечение), което може да се появи поради кумулирането на metformin hydrochloride. Описаните случаи на лактатна ацидоза са главно при пациенти на metformin hydrochloride с изразена бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза могат и трябва да се намалят чрез оценяване и на други, свързани рискови фактори като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерна употреба на алкохол, чернодробна недостатъчност и състояния свързани с хипоксия.

##### **Диагноза:**

Рискът от лактата ацидоза трябва да се има предвид и в случай на неспецифични признаци като мускулни крампи с храносмилателни разстройства като абдоминална болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, абдоминална болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни находки са ниско рН на кръвта, плазмени нива на млечна киселина над 5  $\mu\text{mol/l}$  и повишена анионна празнина и съотношение лактат/ пируват. При съмнение за метаболитна ацидоза, приемът на metformin hydrochloride трябва да се преустанови и пациента да се хоспитализира незабавно (виж т. 4.9.).

##### **Бъбречна функция:**

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

- \* поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция,
- \* поне 2 до 4 пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горна граница на нормата и при пациенти в напреднала възраст.

Влошаването на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст е често и асимптоматично. Специално внимание е необходимо когато е възможно нарушаване на бъбречната функция, например при започване на антихипертензивно или лечение с диуретици, или лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

##### **Приложение на йод-съдържащи контрастни средства**

Поради това, че вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни средства при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приема на metformin hydrochloride трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се прилага отново до 48 часа след това и само след изследване и установяване на нормална бъбречната функция (виж точка 4.5).

##### **Хирургични интервенции**

Приема на metformin hydrochloride трябва да бъде спрян 48 часа преди определени хирургични интервенции с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да бъде възстановено не по-рано от 48 часа след операцията или възстановяване на пероралното хранене и само при установена нормална бъбречна функция.





### Деца и юноши

Преди да бъде започнато лечение с metformin hydrochloride диагнозата захарен диабет тип 2 трябва да бъде потвърдена.

По време на едногодишни контролирани клинични изследвания не е установено влияние на metformin hydrochloride върху израстването и пубертета, но няма данни от по-продължителни изследвания по този специфичен въпрос. Ето защо е необходимо внимателно проследяване на ефекта на metformin hydrochloride върху тези параметри при деца, лекувани с metformin hydrochloride, особено при деца в предпубертет.

### Деца на възраст между 10 и 12 години

Само 15 деца на възраст между 10 и 12 години са били включени в контролирани клинични изследвания, провеждани с деца и юноши. Въпреки, че ефикасността и безопасността на metformin hydrochloride при тези деца не се е различавала от ефикасността и безопасността при по-големи деца и юноши, препоръчва се специално внимание когато се предписва на деца на възраст между 10 и 12 години.

### Други предпазни мерки

- Всички пациенти трябва да продължат спазването на диета с равномерно разпределен прием на въглехидрати през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат да спазват диетата, ограничаваща приема на калории.
- Обичайните лабораторни тестове за проследяване на диабета трябва да се провеждат редовно.
- Самостоятелно metformin hydrochloride не предизвиква хипогликемия, но е необходимо внимание когато се прилага в комбинация с инсулин или сулфонилурейни продукти.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### Не се препоръчва едновременно приложение с

#### Алкохол:

Повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация, особено в случай на:

- Гладуване и недохранване;
- Чернодробна недостатъчност.

Да се избягва консумацията на алкохол и алкохол-съдържащи лекарствени продукти.

#### Йод-съдържащи контрастни средства (виж точка 4.4):

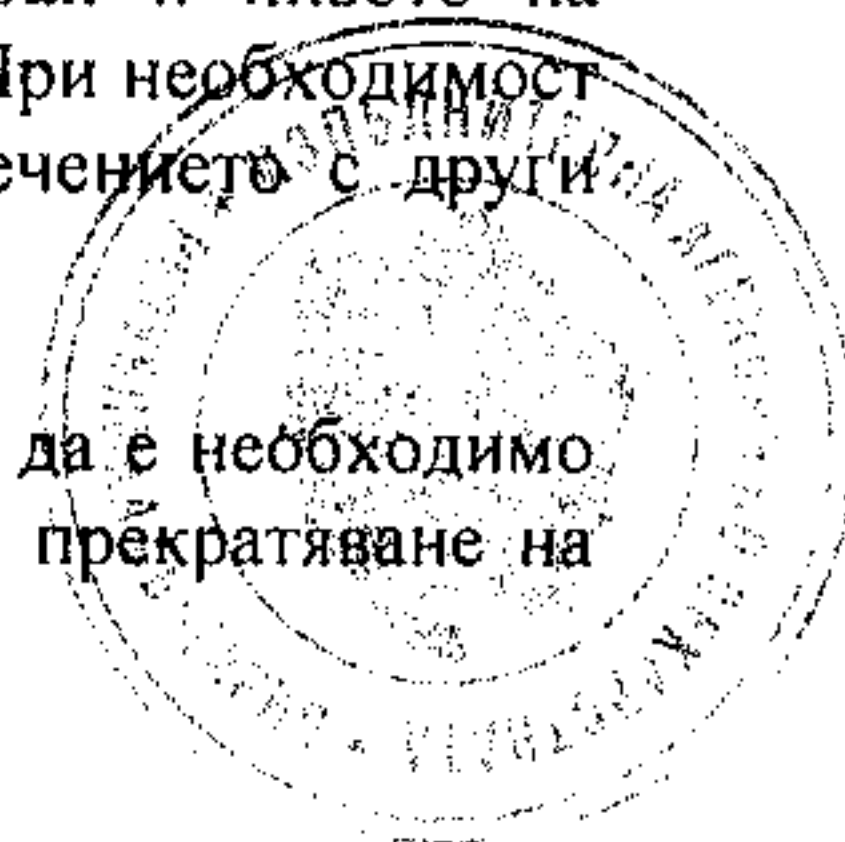
Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни средства може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до кумулиране на metformin hydrochloride и повишен риск от лактатна ацидоза.

Приложението на metformin hydrochloride трябва да бъде преустановено преди или по време на изследването и да не се прилага отново до 48 часа след това и само след изследване и установяване на нормална бъбречна функция.

### Комбинации, изискващи внимание при употреба:

*Глюкокортикоиди (системно и локално приложение), бета-2-агонисти и диуретици* притежават вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и нивото на кръвната захар да се проследява по-често, особено при започване на лечението. При необходимост дозата на антидиабетните лекарствени продукти се адаптира по време на лечението с други лекарствени продукти и след прекратяването му.

*АСЕ-инхибиторите* могат да понижат нивата на кръвната захар. Ето защо може да е необходимо адаптиране на дозата metformin hydrochloride по време и след повишаване или прекратяване на приложението на тези лекарствени продукти.



#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Употреба при бременност:

До момента няма налични епидемиологични данни. Изследванията върху животни не са показали вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното и фетално развитие, раждането и постнаталното развитие (виж точка 5.3).

Ако пациентката планира да забременее и по време на бременността диабетът не трябва да се лекува с metformin hydrochloride, а трябва да се използва инсулин за поддържане на нивата на кръвната захар възможно най-близо до нормалните, с цел намаляване на риска от фетални малформации, дължащи се на абнормални нива на кръвната захар.

##### Употреба по време на кърмене:

Metformin hydrochloride е противопоказан по време на кърмене.

Metformin hydrochloride се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Подобни данни не са налични за хора и трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати лечението с metformin hydrochloride, като се има предвид важността на този лекарствен продукт за майката.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията с metformin hydrochloride не води до хипогликемия и поради това не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Независимо от това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия когато metformin hydrochloride се използва в комбинация с други антидиабетни средства (сулфонилурейни, инсулин, репаглинид).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При лечение с metformin hydrochloride могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции. Честотата е дефинирана както следва:

Много чести	( $\geq 1/10$ )
Чести	( $\geq 1/100$ to $< 1/10$ )
Нечести	( $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$ )
Редки	( $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$ )
Много редки	( $< 1/10,000$ ), неизвестно (не може да бъде определено от наличните данни)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

##### Нарушения на нервната система:

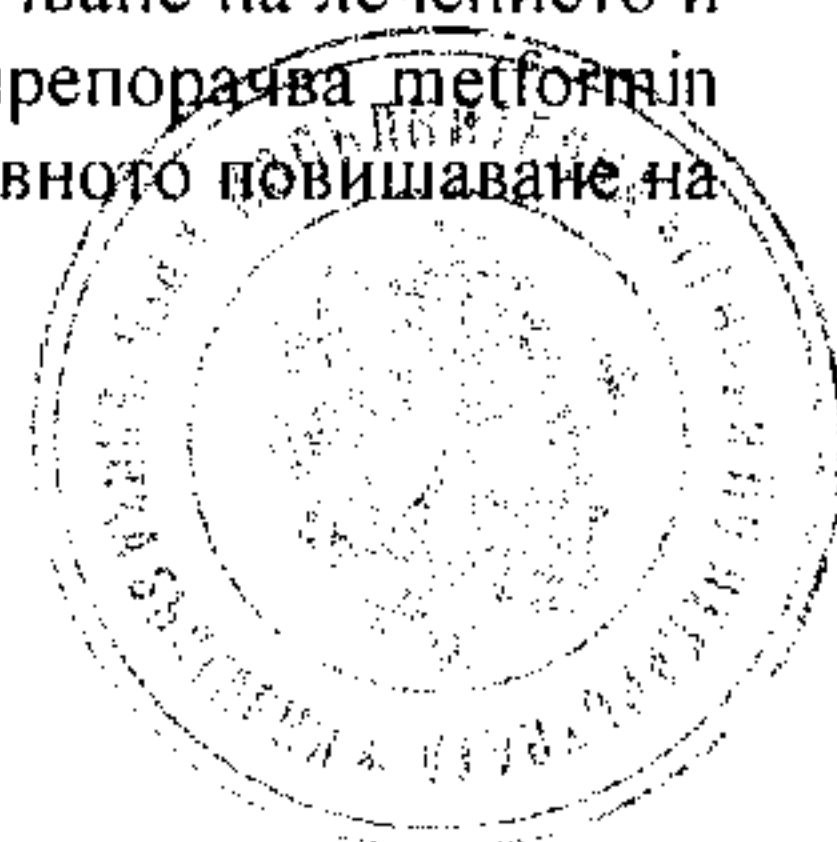
*Чести* нарушения на вкуса

##### Стомашно-чревни нарушения:

*Много чести:* Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит. Тези нежелани реакции се наблюдават най-често при започване на лечението и в повечето случаи отшумяват спонтанно. За да се избегне появата им се препорачва metformin hydrochloride да се приема 2 или 3 пъти дневно по време или след хранене. Бавното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*Много редки* Кожни реакции като еритема, пруритус и уртикария.



#### Нарушения на метаболизма и храненето:

*Много редки* Лактатна ацидоза (виж точка 4.4).

Понижена абсорбция на витамин В12 с понижени серумни нива при продължителна употреба на metformin hydrochloride. Препоръчва се обсъждане на такава етиология, ако пациента е с мегалобластна анемия.

#### Хепато-билиарни нарушения:

*Неизвестно:* единични доклади за абнормални резултати от изследвания на чернодробната функция или хетатит, отшумяващи при прекратяване на лечението с metformin hydrochloride.

В публикации, пост-маркетингови данни и в контролирани клинични изследвания в ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, лекувани в продължение на 1 година, наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са подобни по вид и тежест на тези наблюдавани при възрастни.

### **4.9 Предозиране**

Не е наблюдавана хипогликемия при дози на metformin hydrochloride до 85 g, въпреки, че при тези обстоятелства е наблюдавана лактатна ацидоза. Лактатаната ацидоза е спешно състояние, което трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и metformin hydrochloride е хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: перорални антидиабетични средства, бигваниди  
АТС код: A10BA02

Metformin hydrochloride е бигванид с антихипергликемично действие, понижаващ както базалната така и постпрандиалната кръвна захар. Не стимулира секрецията на инсулин и поради това не предизвиква хипогликемия.

Metformin hydrochloride действа чрез 3 механизма:

- (1) намаляване на синтеза на глюкоза в черния дроб като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата;
- (2) в мускулите, като повишава чувствителността към инсулин, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата;
- (3) забавя абсорбцията на глюкоза в червата.

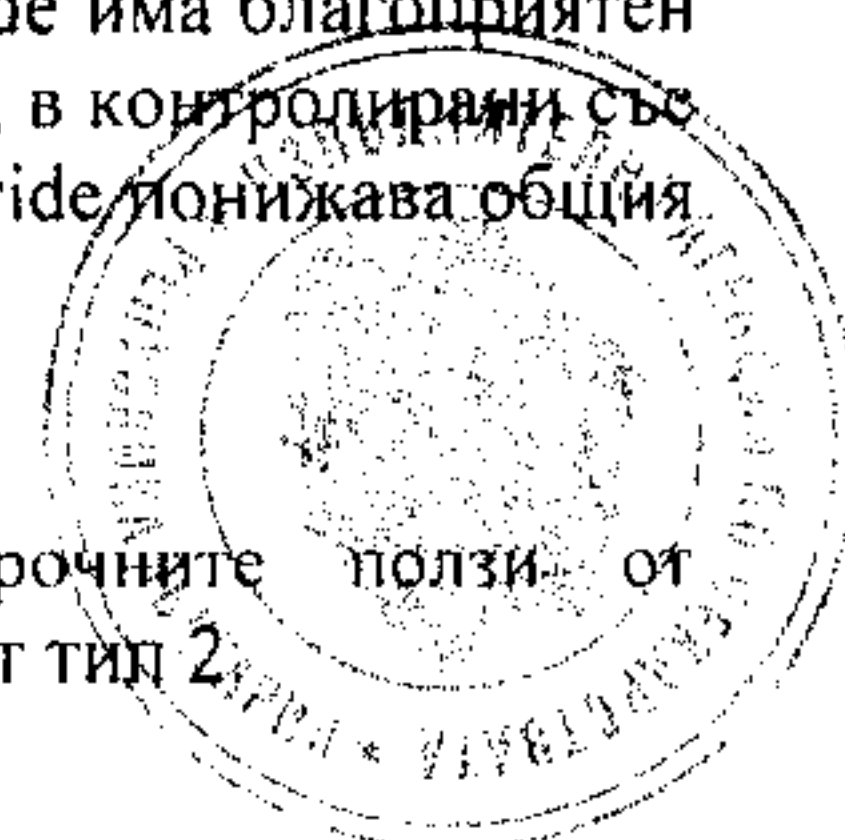
Metformin hydrochloride стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген като въздейства върху гликоген-синтеза.

Metformin hydrochloride повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни преносители на глюкоза (GLUTs).

При хора, независимо от действието върху гликемията, metformin hydrochloride има благоприятен ефект върху липидния метаболизъм. Това е наблюдавано в терапевтични дози, в контролирани със средна и голяма продължителност клинични проучвания: metformin hydrochloride понижава общия холестерол и нивата на триглицеридите.

#### *Клинична ефективност:*

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочните ползи от интензифицирания контрол на кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.





Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с metformin hydrochloride след неуспех от приложението само на диета, показва:

- значително намаляване на абсолютния риск от всякакви държачи се на диабета усложнения в групата на metformin hydrochloride (29.8 случая/ 1000 пациента-годишно) при сравнение с диета, прилагана самостоятелно (43.3 случая/1000 пациента-годишно),  $p=0.0023$  и спрямо комбинирани групи сулфунилурейни и инсулин монотерапия (40.1 случая/1000 пациента-годишно),  $p=0.0034$ ;
- значително понижаване на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: metformin hydrochloride 7.5 случая/1000 пациента-годишно, диета самостоятелно 12.7 случая/1000 пациента-годишно,  $p=0.017$ ;
- значително понижаване на абсолютния риск от обща смъртност: metformin hydrochloride 13.5 случая/1000 пациента-годишно при сравнение с диета, приложена самостоятелно 20.6 случая/1000 пациента-годишно ( $p=0.011$ ) и спрямо комбинирани групи сулфунилурейни и инсулин монотерапия 18.9 случая/1000 пациента-годишно ( $p=0.021$ )
- значително понижаване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: metformin hydrochloride 11 случая/1000 пациента-годишно, диета самостоятелно 18 случая/1000 пациента-годишно ( $p=0.01$ ).

За metformin hydrochloride като второ средство на избор, в комбинация със сулфонилурейя, не са доказани ползи по отношение на клиничния изход.

Комбинация на metformin hydrochloride и инсулин е използвана при селектирани пациенти с диабет тип 1, но клинични ползи от тази комбинация не са официално установени.

Контролирани клинични проучвания при ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, лекувани в продължение на 1 година, показват подобен отговор на гликемичния контрол, на този при възрастни.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

След перорална доза metformin hydrochloride  $T_{max}$  се достига до 2.5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg таблетки metformin hydrochloride е приблизително 50-60% при здрави индивиди. След перорална доза, неадсорбираната фракция, открита във фецеса е 20-30%.

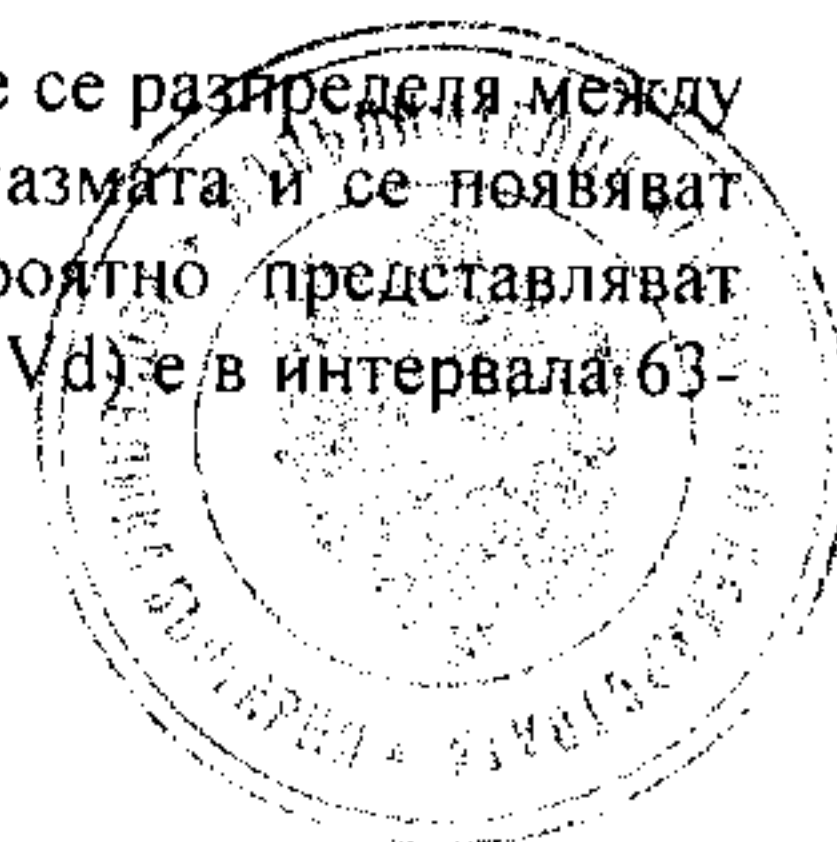
След перорално приложение абсорбцията на metformin hydrochloride е наситена и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на metformin hydrochloride е нелинейна.

При препоръчаните дози metformin hydrochloride и схеми на дозиране, равновесни плазмени концентрации се достигат от 24 до 48 часа и обикновено са по-ниски от 1 микрограм/ml. При контролирани клинични изследвания максималните плазмени нива на metformin hydrochloride ( $C_{max}$ ) не надвишават 4 микрограма/ml, дори при максимална доза.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на metformin hydrochloride. След приложение на доза от 850 mg са наблюдавани 40% по-нисък пик на плазмената концентрация, 25% понижение на AUC (площта под кривата) и 35 минутно удължаване на времето за достигане на максимална плазмена концентрация. Клиничното значение на тези находки не е известно.

### Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначително. Metformin hydrochloride се разпределя между еритроцитите. Пиковите нива в кръвта са по-ниски от пиковите нива в плазмата и се появяват приблизително по едно и също време. Червените кръвни телца най-вероятно представляват вторичен компартмент на разпределение. Средният обем на разпределение ( $V_d$ ) е в интервала 63-276 l.



#### Метаболизъм:

Metformin hydrochloride се екскретира непроменен в урината. При хора не се идентифицирани метаболити.

#### Елиминиране:

Бъбречният клиранс на metformin hydrochloride е  $> 400 \text{ ml/min}$ , което показва, че metformin hydrochloride се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение крайния елиминационен полуживот е приблизително 6.5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс се понижава пропорционално на този на креатинина и така елиминационният полуживот се удължава, като води до повишени нива на metformin hydrochloride в плазмата.

#### Деца и юноши:

Изследване при еднократна доза: след еднократна доза 500 mg metformin hydrochloride педиатричните пациенти са показали фармакокинетичен профил подобен на този при здрави възрастни.

Изследване с многократно дозиране: данните са ограничени до едно изследване. След многократно дозиране на 500 mg metformin hydrochloride два пъти дневно за 7 дни при педиатрични пациенти, максимална плазмена концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-t}$ ) са понижени съответно с приблизително 33% и 40% при сравнение с възрастни с диабет, които са приемали многократни дози от 500 mg два пъти дневно за 14 дни. Поради това, че дозата се титрира индивидуално на база на гликемичния контрол, това има ограничено клинично значение.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Повидон

Магнезиев стеарат

#### Филмиво покритие:

Хипромелоза

Макрогол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

4 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.





#### **6.5 Данни за опаковката**

Normaglyc 500 mg / 850 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 или 400 филмирани таблетки опаковани в блистери от PVC / PVdC / Al, всеки блистер съдържа 10 или 14 филмирани таблетки.

Normaglyc 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 филмирани таблетки опаковани в блистери от PVC / PVdC / Al, всеки блистер съдържа 10 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Jelfa SA,  
21 Wincentego Pola St, 58-500 Jelenia Góra,  
Полша

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

