

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metformin Aurobindo 500 mg, 850 mg, 1000mg film-coated tablets
Метформин Ауробиндо 500 mg, 850 mg, 1000 mg филмирани таблетки

11.03.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метформин Ауробиндо 500 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), съответстващи на 390 mg метформин (*metformin*).

Метформин Ауробиндо 850 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 850 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), съответстващи на 663 mg метформин (*metformin*).

Метформин Ауробиндо 1000 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg метформин хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), съответстващи на 780 mg метформин (*metformin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Метформин Ауробиндо 500 mg:

Бели, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „А” от едната страна и „60” от другата.

Метформин Ауробиндо 850 mg:

Бели, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „А” от едната страна и „61” от другата.

Метформин Ауробиндо 1000 mg:

Бели, кръгли, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „А” от едната страна и „62” от другата. Таблетките имат естетическа черта и поради тази причина не могат да бъдат разделени на половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- При възрастни, Метформин Ауробиндо филмирани таблетки могат да се прилагат като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца над 10-годишна възраст и юноши, Метформин Ауробиндо филмирани таблетки могат да се прилагат като монотерапия или в комбинация с инсулин.



Показано е намаление на усложненията, свързани с диабета, при пациенти с наднормено тегло с диабет тип 2, лекувани с метформин като първи избор на лечение, след неуспешно проведена диета (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти:

- Обичайната начална доза на метформин е 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно, приемани по време на или след прием на храна.

След 10 до 15 дни дозата трябва да бъде титрирана на базата на измерените стойности на кръвната захар. Слабо повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост.

Максималната препоръчителна доза на метформин хидрохлорид е 3 g дневно, разпределен на три отделни дози.

Ако се предвижда преминаване към друг перорален антидиабетен лекарствен продукт: преустановете приема на другия лекарствен продукт и започнете прием на метформин хидрохлорид съгласно дозата, препоръчана по-горе.

Комбинация с инсулин:

Метформин хидрохлорид и инсулин могат да се прилагат в комбинация за постигане на подобър контрол на кръвната захар. Метформин хидрохлорид се прилага в обичайната начална доза от 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се титрира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

Пациенти в напреднала възраст:

Поради възможността бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст да е намалена, дозата на метформин хидрохлорид трябва да се титрира в зависимост от бъбречната функция. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Деца и юноши:

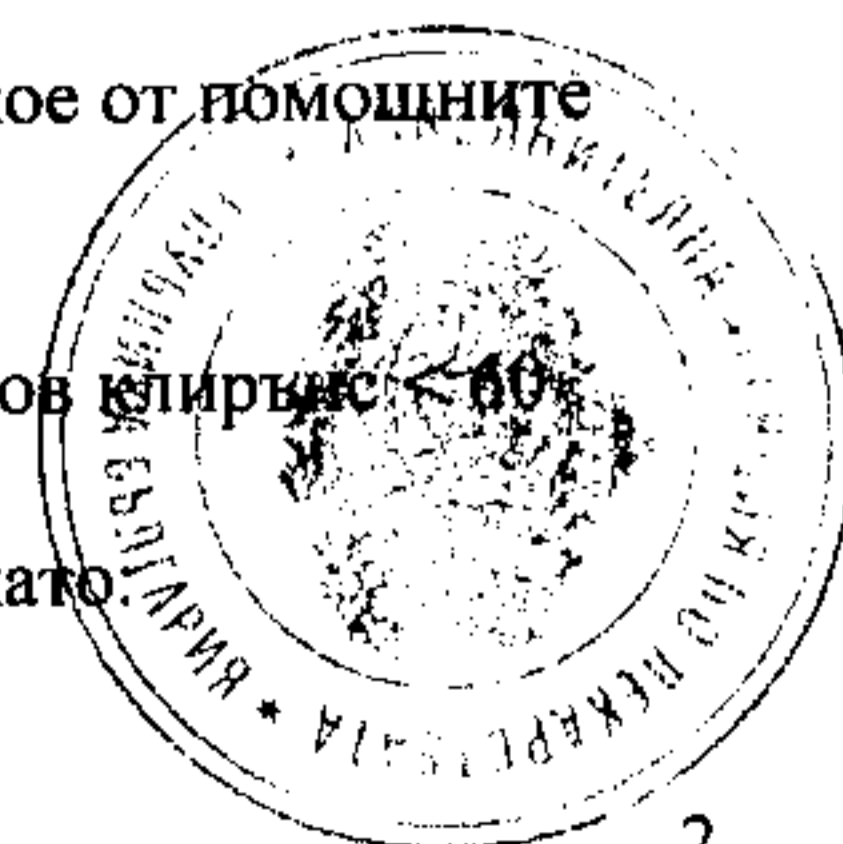
Монотерапия и комбинация с инсулин:

- Метформин Ауробиндо филмирани таблетки могат да бъдат приемани от деца над 10-годишна възраст и юноши.
- Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид веднъж дневно, приеман по време на или след прием на храна.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се титрира на базата на измерените стойности на кръвната захар. Слабо повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост. Препоръчителната максимална доза метформин хидрохлорид е 2 g дневно, разпределена на 2 или 3 приема.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метформин хидрохлорид или към някое от помощните вещества.
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома.
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 60 ml/min).
- Остри състояния, които могат да изменят бъбречната функция като:
 - дехидратация,



- тежка инфекция,
- шок,
- интравенозно приложение на йод-съдържащи контрастни средства (вж. точка 4.4).
- Остро или хронично заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или респираторна недостатъчност,
 - прекаран наскоро 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 се проявява поради акумулация на метформин хидрохлорид. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, приемащи метформин хидрохлорид, са предимно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Честотата на случаите на лактатната ацидоза може и трябва да бъде намалена чрез оценката на други свързани рискови фактори, като неподходящо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, приемане на прекомерно количество алкохол, чернодробна недостатъчност и всяко състояние, свързано с хипоксия.

Диагноза:

Рискът от лактатната ацидоза трябва да бъде преценен в случаи на поява на неспецифични признаци като мускулни крампи, придружени от хранителни разстройства като коремна болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни показатели са ниско рН на кръвта, плазмени нива на млечната киселина над 5mmol/l и повишена анионна празнина и съотношение лактат/пируват. При съмнения за лактатна ацидоза, приемът на метформин хидрохлорид трябва да се преустанови и пациентът трябва да бъде незабавно хоспитализиран. (вж. точка 4.9).

Бъбречна функция:

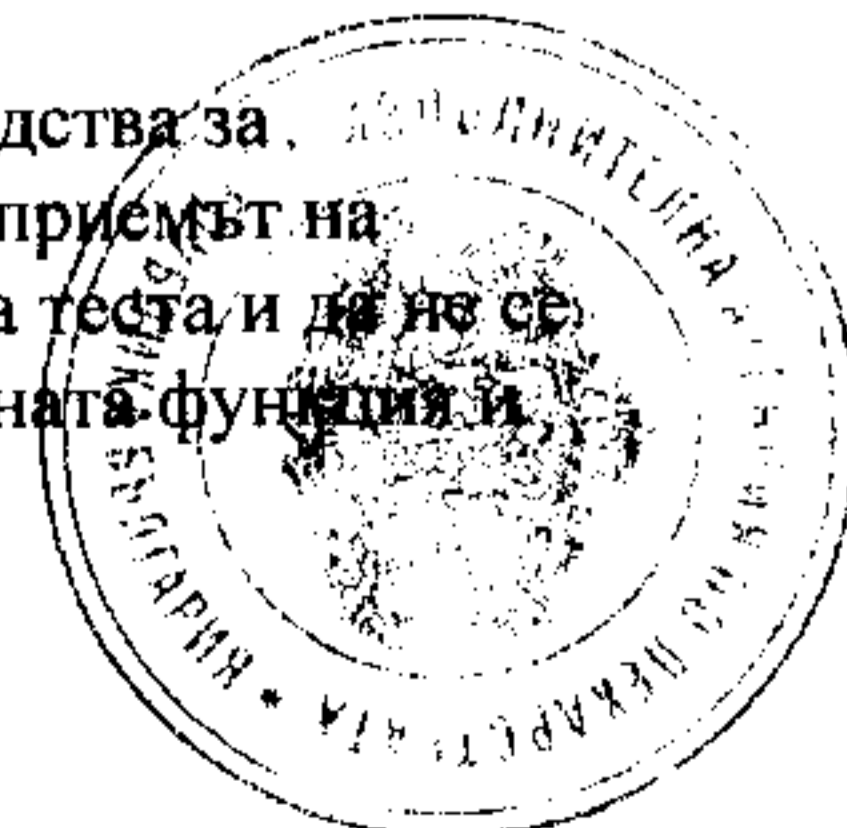
Тъй като метформин хидрохлорид се екскретира чрез бъбреците, нивата на серумния креатинин трябва да се определят преди започване на лечението и да се проследяват редовно след това:

- * поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция,
 - * поне два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горната граница на нормата и при пациенти в напреднала възраст.
- Намалена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст се среща често и е асимптоматично. Специално внимание трябва да се обърне в случаи на увредена бъбречна функция, например при започване на антихипертензивна или диуретична терапия и при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства.

Приложение на йод-съдържащи контрастни средства:

Тъй като интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни средства за диагностични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приемът на метформин хидрохлорид трябва да се преустанови преди или по време на теста и да не се възобновява до 48 часа след това и само след повторна оценка на бъбречната функция и при потвърждаване на нормална активност (вж. точка 4.5).

Хирургични процедури:



Приемът на метформин хидрохлорид трябва да се преустанови 48 часа преди хирургични процедури с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да бъде продължено не по-рано от 48 часа след операцията или възстановяването на храненето и само при установена нормална бъбречна функция.

Деца и юноши:

Диагностицирането на диабет тип 2 трябва да бъде потвърдено преди започване на лечението с метформин хидрохлорид.

Не е установено влияние на метформин хидрохлорид върху растежа и пубертетното развитие по време на проведените контролирани клинични проучвания в продължение на една година, но няма налични дългосрочни данни в тази специфична област. Затова се препоръчва внимателно проследяване на влиянието на метформин хидрохлорид върху тези параметри при деца, лекувани с метформин хидрохлорид, особено при деца в предпубертетна възраст.

Деца на възраст между 10 и 12 години:

Само 15 пациента на възраст между 10 и 12 години са били включени в контролните клинични проучвания, провеждани с деца и юноши. Въпреки, че ефективността и безопасността на метформин хидрохлорид при тези деца не се различава от ефективността и безопасността при по-големи деца и юноши, препоръчително е предписването на лечение на деца между 10- и 12- годишна възраст да става с особено внимание.

Други предупреждения:

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си с редовно разпределение на приема на въглехидрати през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат нискокалоричната си диета.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно.
- Метформин хидрохлорид, приеман самостоятелно, не е причина за хипогликемия, но се изисква внимание при приема му в комбинация с инсулин или сулфанилорейни лекарствени продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол:

Повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация, особено в следните случаи:

- гладуване или недохранване;
- чернодробна недостатъчност.

Избягвайте употребата на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

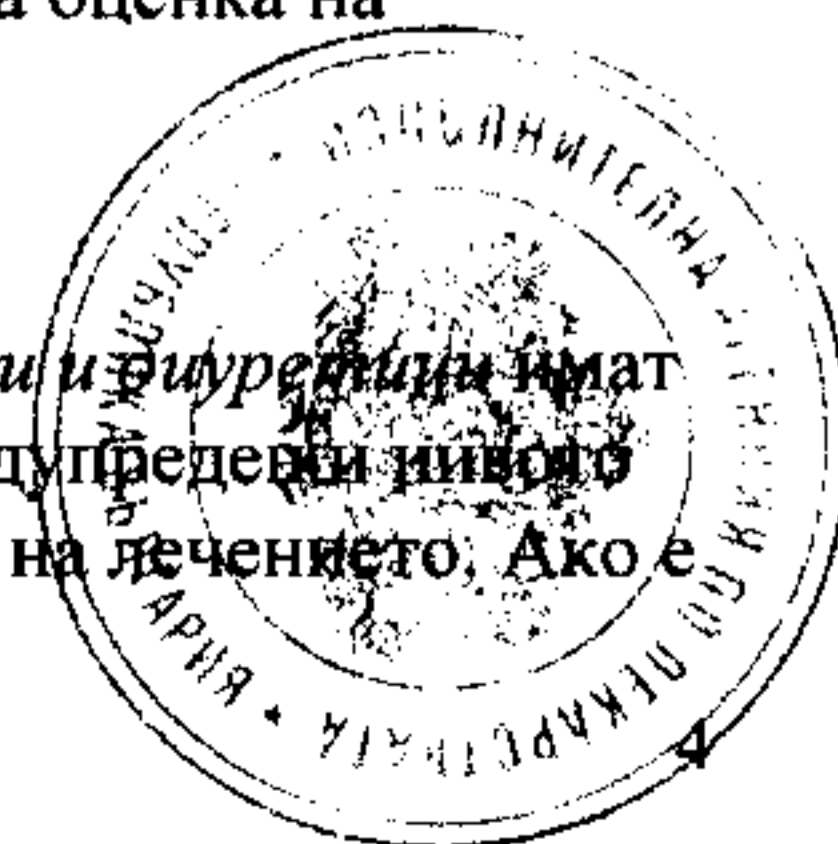
Йод-съдържащи контрастни средства (вж. точка 4.4):

Интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни средства може да доведе до бъбречна недостатъчност и като резултат до акумулиране на метформин хидрохлорид и повишен риск от лактатна ацидоза.

Приемът на метформин хидрохлорид трябва да бъде преустановен преди или по време на теста и да не се възобновява до 48 часа след това и само след повторна оценка на бъбречната функция и при потвърждаване на нормална активност.

Комбинации, които изискват повишено внимание:

Глюкокортикоиди (системно и локално приложение) бета-2-агонисти и диуретици имат вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде предупреждаван и нивото на кръвната захар да бъде проследявано по-често, особено в началото на лечението. Ако е



необходимо, да се титрира дозата на антидиабетния лекарствен продукт по време на лечението с друг лекарствен продукт и след неговото спиране.

АСЕ-инхибиторите могат да намалят нивата на кръвната захар. Затова може да бъде необходимо да се титрира дозата на метформин хидрохлорид, по време на и след добавяне или спиране на приема на подобни лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност:

Към момента не са налични релевантни епидемиологични данни. Проучванията с опитни животни не показват наличие на увреждащи ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, както и свързани с раждането или постнатално развитие (вж. точка 5.3).

В случай, че жената планира да забременее, както и по време на бременността, диабетът не трябва да бъде лекуван с метформин хидрохлорид, а вместо това трябва да бъде назначен инсулин, за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близко до нормални граници, за да се намали рискът от малформации на плода, свързани с патологични нива на кръвната захар.

Употреба по време на кърмене:

Метформин хидрохлорид е противопоказан по време на кърмене.

Метформин хидрохлорид се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Сходни данни не са налични при хора, затова трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови приема на метформин хидрохлорид, като се вземе предвид значимостта на лечението с този лекарствен продукт за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапия с метформин хидрохлорид не причинява хипогликемия и поради тази причина 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 с други антидиабетни лекарствени продукти (сулфанилурейни, инсулин, репаглинид).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции могат да се появят при лечение с метформин хидрохлорид. Честотата им е определена както следва:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

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

Нарушения на нервната система:

Чести: Нарушения на вкуса

Стомашно-чревни нарушения:



Много често: Стомашно-чревни нарушения, като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит. Тези нежелани реакции се появяват най-често в началото на лечението и отминават спонтанно в повечето случаи. За да бъдат избегнати, се препоръчва приемът на метформин хидрохлорид да бъде разделен на 2 или 3 дози дневно по време или след хранене. Слабото повишаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

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

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки: Лактатна ацидоза (вж. точка 4.4.).

Намаляване на абсорбцията на витамин В₁₂ заедно с намаляване на серумните нива по време на дългосрочно лечение с метформин хидрохлорид. Подобна етиология трябва да се вземе предвид, в случай че пациентът има мегалобластна анемия.

Хепато-билиарни нарушения:

Неизвестни: Изолирани случаи на аномални показатели при чернодробни изследвания или хепатит, които преминават след прекратяване на приема на метформин хидрохлорид. В публикации и постмаркетингови данни, както и в контролирани клинични проучвания при ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, децата, лекувани в продължение на 1 година, са проявили нежелани лекарствени реакции, сходни по естество и сериозност с тези, наблюдавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава дори при дози метформин хидрохлорид, достигащи 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза. Значително предозиране на метформин хидрохлорид или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние, което трябва да бъде лекувано в болнично заведение. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформин хидрохлорид е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти, намаляващи кръвната глюкоза, с изключение на инсулин, бигваниди
АТС код: A10BA02

Метформин хидрохлорид е бигванид с антихипергликемични ефекти, който намалява базалната, както и постпрандиалната плазмена глюкоза. Лекарственият продукт не стимулира секрецията на инсулин, затова не предизвиква хипогликемия.

Метформин хидрохлорид може да действа чрез 3 механизма:

- (1) Намалява чернодробната глюкозна продукция чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата.
- (2) В мускулите, чрез увеличаване на инсулиновата чувствителност, като подобрява периферното усвояване и прием на глюкоза
- (3) И забавяне на глюкозната абсорбция в червата.



Метформин хидрохлорид стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген-синтетазата.

Метформин хидрохлорид увеличава транспортния капацитет на всички видове мембранни глюкозни преносители (GLUT), известни към момента.

При хора, независимо от действието му върху гликемията, метформин хидрохлорид има благоприятен ефект върху липидния метаболизъм. Това е показано в терапевтични дози в контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин хидрохлорид намалява общия холестерол, LDL холестерола и нивата на триглицеридите.

Клинична ефективност:

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) е установило дългосрочната полза от интензивен контрол върху кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите за пациентите с наднормено тегло, лекувани с метформин хидрохлорид след неуспешно проведена диета като единствена мярка, показва следното:

- Значително намаление на абсолютния риск от усложнения, свързани с диабета в групата на метформин хидрохлорид (29,8 случая/ 1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43,3 случая/ 1000 пациент-години), $p=0,0023$ в сравнение с групите, приемащи суфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия (40,1 случая / 1000 пациент-години), $p=0,0034$;
- Значително намаление на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабета: метформин хидрохлорид 7,5 случая/1000 пациент-години, в сравнение с пациенти само на диета 12,7 случая /1000 пациент-години, $p=0,017$;
- Значително намаление на абсолютния риск от обща смъртност: метформин хидрохлорид 13,5 случая / 1000 пациент-години в сравнение с пациенти само на диета 20,6 случая/ 1000 пациент-години ($p=0,011$), и в сравнение с групите, приемащи суфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия 18,9 случая / 1000 пациент-години ($p=0,021$);
- Значително намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин хидрохлорид 11 случая / 1000 пациент-години, в сравнение с пациенти само на диета 18 случая / 1000 пациент-години ($p=0,01$)

Не са наблюдавани клинични ползи при комбиниране на сулфанилурейни лекарствени средства с метформин хидрохлорид, прилаган като втора линия на лечение.

Комбинацията на метформин хидрохлорид и инсулин при диабет тип 1 е била прилагана на определен брой пациенти, но клиничната полза от тази комбинация не е категорично установена.

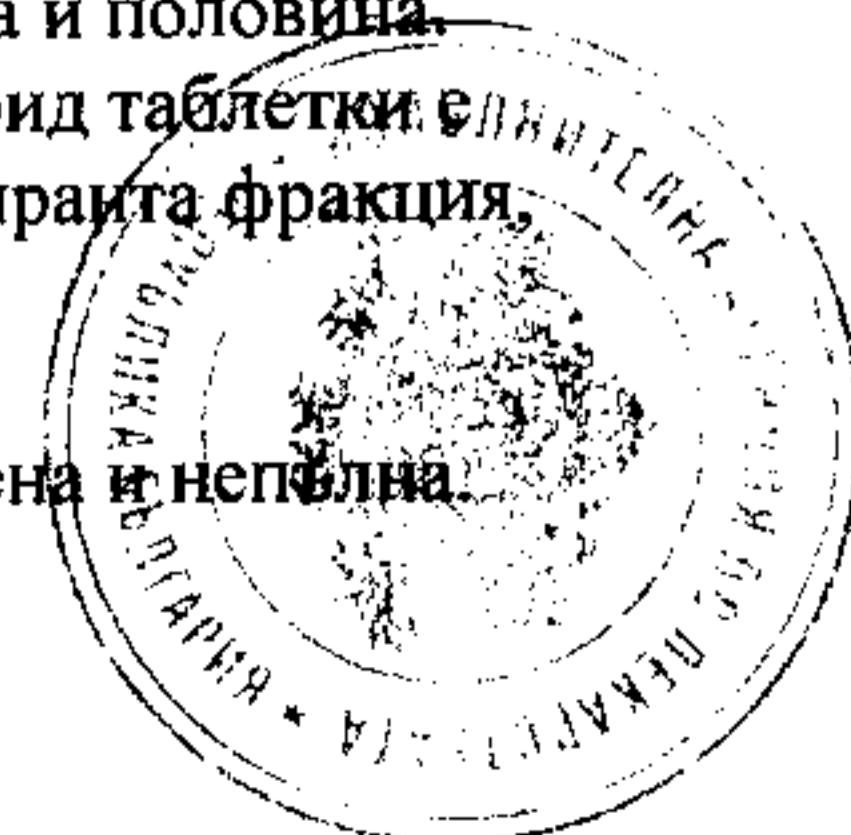
Контролирани клинични проучвания с ограничена педиатрична популация на възраст 10 - 16 години, лекувани в продължение на 1 година, са показали сходен отговор към гликемичния контрол като този, установен при възрастни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорална доза метформин хидрохлорид, T_{max} се достига след 2 часа и половина. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид таблетки е приблизително 50-60 % при здрави хора. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите, е 20-30 %.

След перорален прием, абсорбцията на метформин хидрохлорид е наситена и нелинейна. Предполага се, че абсорбцията на метформин хидрохлорид е нелинейна.



При препоръчаните дози и дозови режими на метформин хидрохлорид, стеди-стейт плазмени концентрации се достигат в рамките на 24 до 48 часа и по-принцип са по-ниски от 1 микрограм/ml. В контролирани клинични проучвания, максималните плазмени нива на метформин хидрохлорид (C_{max}) не надвишават 4 микрограма/ml, дори и при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин хидрохлорид. След прием на доза от 850 mg се наблюдава 40 % по-нисък пик на плазмена концентрация, 25 % намаление на AUC (площта под кривата) и 35-минутно удължаване на времето до пика на плазмената концентрация. Клиничната значимост на тези параметри остава неизяснена.

Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин хидрохлорид прониква в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение. Средният обем на разпределение (Vd) варира в рамките на 63-276 l.

Метаболизъм:

Метформин хидрохлорид се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хората.

Елиминиране:

Бъбречният клирънс на метформин хидрохлорид е $> 400 \text{ ml/min}$, показвайки че метформин хидрохлорид се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. След перорална доза, крайният полуживот на елиминиране е приблизително 6 часа и половина.

Когато бъбречната функция е увредена, бъбречният клирънс се намалява пропорционално на този на креатинина и затова полуживотът на елиминиране е удължен, което води до повишени нива на метформин хидрохлорид в плазмата.

Деца и юноши:

Изследване при еднократна доза: След прием на еднократна доза метформин хидрохлорид 500 mg, децата са показали сходен фармакокинетичен профил на този, наблюдаван при здрави доброволци.

Изследване при многократно дозиране: Данните са ограничени до едно проучване. След няколкократно приложение на 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при детска популация, пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC_{0-t}) са били намалени с приблизително 33% и 40% съответно, в сравнение с диабетиците, които са приемали многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата се титрира индивидуално, на базата на гликемичния контрол, този резултат има ограничена клинична значимост.

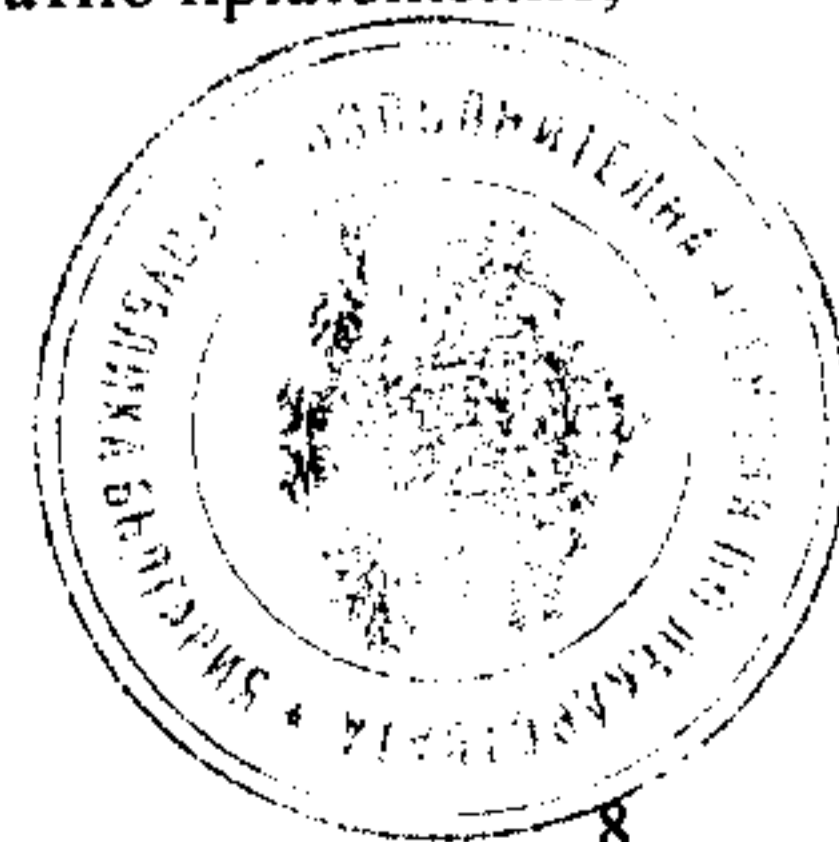
5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционални проучвания на фармакологичната безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:



Повдон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза
Макрогол

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

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

Метформин Ауробиндо 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 в блистери (PVC / PVdC / алуминий), като всеки блистер съдържа 10 или 14 филмирани таблетки.

Метформин Ауробиндо 1000 mg:

20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 филмирани таблетки в блистери (PVC / PVdC / алуминий), като 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

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

