

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метформин Вале 500 mg филмирани таблетки  
Метформин Вале 850 mg филмирани таблетки  
Метформин Вале 1000 mg филмирани таблетки

Metformin Vale 500 mg Film-coated tablets  
Metformin Vale 850 mg Film-coated tablets  
Metformin Vale 1000 mg Film-coated tablets

ОДОБР - О!

ДАТА П 6588/5 01. 2010

РЧ-20100011 05. 01. 2010

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метформин Вале 500 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 500 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride), еквивалентно на 390 mg метформин база (metformin base).

Метформин Вале 850 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 850 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride), еквивалентно на 662,90 mg метформин база (metformin base).

Метформин Вале 1000 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 1000 mg метформин хидрохлорид (metformin hydrochloride), еквивалентно на 780 mg метформин база (metformin base).

За пълния списък на помощните вещества, вижте раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Таблетките от 500 mg са бели, продълговати, с делителна черта от едната страна и гладки от другата страна. От страната на делителната черта от двете и страни има надпис "MF" и "1". Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

Таблетките от 850 mg са бели, кръгли с надпис "MF" и "2" от едната страна и "G" от другата.

Таблетките от 1000 mg са бели, елипсовидни, с делителна черта. От едната страна има надпис "MF" и "3" разделен от делителната черта, а от другата страна има надпис "G". Таблетките могат да се делят на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

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

- При възрастни, метформин може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца над 10 години и юноши, метформин 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 метформин като първи избор на лечение след неуспешна диетотерапия. (вижте рздел 5.1).

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Възрастни:



*Като монотерапия или в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти за перорално приложение:*

- Обичайната начална доза е една таблетка метформин от 500 mg или 850 mg два или три пъти дневно, по време или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост. Допустимата максимална дневна доза метформин е 3 g, разделена на 3 отделни дози.

Ако се предвижда промяна на лечението с друг антидиабетен лекарствен продукт за перорално приложение, приемът му се спира и се замества с метформин в дозировката, посочена по-горе.

*Комбинация с инсулин:*

Метформин и инсулин могат да се използват като комбинирана терапия, за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Обичайната начална доза метформин е една таблетка от 500 mg или 850 mg два или три пъти дневно, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

**Пациенти в старческа възраст:** поради способността на метформин да намалява функцията на бъбреците при пациенти в старческа възраст, дозата му трябва да се адаптира в зависимост от функцията на бъбреците, която редовно трябва да се оценява, (вижте раздел 4.4).

**Деца и юноши:**

*Като монотерапия и в комбинация с инсулин.*

- Метформин може да се използва при деца над 10 години и юноши.
- Обичайната начална доза е една таблетка метформин от 500 mg или 850 mg веднъж дневно, която се приема по време или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се уточни в зависимост от стойностите на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост. Препоръчаната максимална дневна доза метформин е 2 g, разделена на два или три приема.

## 4.2 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метформин или към някое от помощните вещества.
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома.
- Бъбречна недостатъчност или нарушена функция на бъбреците (креатининов клирънс < 60 ml/min).
- Остри състояния, застрашаващи да променят функцията на бъбреците като:
  - дехидратация
  - тежка инфекция
  - шок
  - Вътресъдово приложение на йодсъдържащи контрастни продукти (вижте раздел 4.4).
- Остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като:
  - сърдечна или респираторна недостатъчност
  - наскоро преживян миокарден инфаркт
  - 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 липсата на своевременно лечение), което може да се прояви поради кумулирането на метформин. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с метформин, се срещат главно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза могат и трябва



да се намаляват чрез оценка и на други, свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерна употреба на алкохол, чернодробна недостатъчност и всяко състояние, свързано с хипоксия.

#### **Диагноза:**

Рискът от лактатна ацидоза трябва да се има предвид дори и в случай на неспецифични симптоми, като схващане на мускулите, стомашночревни смущения като абдоминална болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея, абдоминална болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни показатели са понижаване на рН- стойност на кръвта, концентрация на млечна киселина в плазмата над 5 mmol/l, повишен анионен недостиг и съотношение лактат/пируват. При съмнение за метаболитна ацидоза, приложението на метформин трябва да се преустанови и пациентът да се хоспитализира незабавно (вижте раздел 4.9).

#### **Функция на бъбреците:**

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, количеството на креатинин в серума трябва да се определи преди започване на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална функция на бъбреците,
- поне два до четири пъти годишно при пациенти със стойности на креатинин в серума на горна граница на нормата, както и при пациенти в старческа възраст.

Намалената функцията на бъбреците при пациенти в старческа възраст е често и асимптоматична. Специално внимание трябва да се обърне, когато съществува опасност от намаляване на функцията на бъбреците, например когато се започва антихипертензивна или диуретична терапия, както и в началото на лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС).

#### ***Приложение на йодсъдържащи рентгеноконтрастни продукти***

Тъй като интравенозното приложение на йодсъдържащи рентгеноконтрастни продукти за диагностични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приложението на метформин трябва да се спре преди или по време на изследването и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това и то само при потвърдена, след изследване, нормална функция на бъбреците (вижте раздел 4.5).

#### ***Хирургични операции***

Лечението с метформин трябва да се преустанови 48 часа преди всяка операция, налагаща обща анестезия и обикновено не трябва да се възобновява по-рано от 48 часа след това или след преминаване към приемането на твърда храна и то само при потвърдена, след изследване, нормална функция на бъбреците.

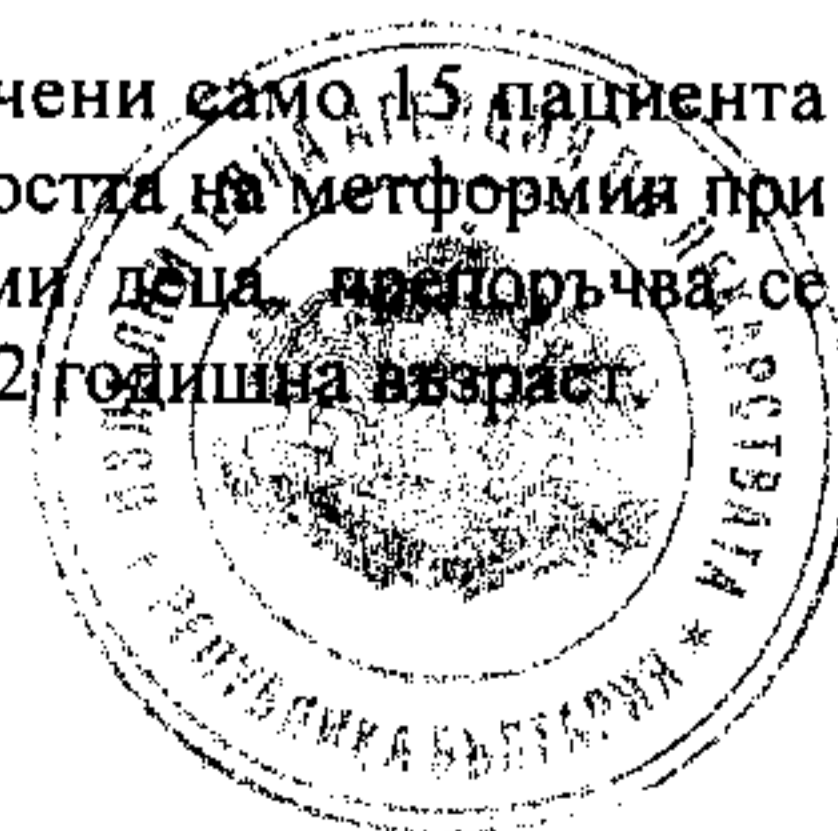
#### **Деца и юноши:**

Преди започване на лечение с метформин трябва да бъде потвърдена диагнозата захарен диабет тип 2.

Проведените контролирани клинични проучвания в продължение на една година не са установили влияние на метформин върху растежа и пубертета, но засега няма данни от продължителни наблюдения в тази област. Затова се препоръчва внимателно проследяване ефектите на метформин върху тези показатели, по-специално при лечение на деца в предпубертетна възраст.

#### ***Деца между 10 и 12 години:***

В контролираните клинични проучвания при деца и юноши са били включени само 15 пациента на възраст между 10 и 12 години. Въпреки, че ефикасността и безопасността на метформин при деца под 12 годишна възраст не са по-различни от тези при по-големи деца, препоръчва се особено внимание при предписването на метформин на деца между 10 и 12 годишна възраст.



#### **Други предупреждения**

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на приема на въглехидрати през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да спазват нискокалоричната си диета.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно.
- Метформин, прилаган самостоятелно не предизвиква хипогликемия. Въпреки това трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин или сулфонилурейни лекарствени продукти.

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

##### ***Не се препоръчва едновременно приложение***

##### ***Алкохол***

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

- гладуване или недохранване,
- чернодробна недостатъчност.

Да се избягва употребата на алкохолни напитки и приемането на лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

##### ***Йодсъдържащи рентгеноконтрастни продукти (вижте раздел 4.4)***

Интравенозното приложение на йодсъдържащи рентгеноконтрастни продукти може да причини бъбречна недостатъчност и като резултат до кумулиране на метформин и риск от поява на лактатна ацидоза.

Приемането на метформин трябва да се спре преди или по време на изследването и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това и то само при потвърдена, след изследване, нормална функция на бъбреците.

##### ***Комбинации, изискващи предпазни мерки***

*Глюкокортикоиди (системно и локално приложение), бета-2 агонисти и диуретици* имат вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде предупреден за това и концентрацията на захар в кръвта да се проследява по-често, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, да се адаптира дозата на антидиабетните продукти по време на лечението с такъв продукт и след неговото спиране.

*АСЕ инхибиторите* могат да намалят концентрацията на захар в кръвта. Ако е необходимо, да се адаптира дозата на антидиабетните продукти по време на лечението с такъв продукт и след неговото спиране.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Досега няма налични съответни епидемиологични данни. Проучванията при животни не показват увреждащи ефекти, по отношение на бременността, ембрионалното или развитието на фетуса, раждане или постнаталното развитие (вижте също раздел 5.3).

В случай на планирана бременност или по време на бременност, метформин не трябва да се използва за лечение на диабет. Трябва да се прилага инсулин за поддържане на концентрацията на захар в кръвта възможно най-близко до нормалните стойности, за да се намали до минимум риска от малформации на плода, свързани с патологичните концентрации на захар в кръвта.

Метформин се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Сходни данни не са налични при жени. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или лечението с метформин, като се има предвид важността на това лечение за майката.

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

Метформин като монотерапия, не води до хипогликемия и затова няма влияние върху



способността за шофиране и работа с машини.

За разлика от това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от появата на хипокликемия, когато метформин се използва в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти (сулфонилурейни, инсулин, репаглинид).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с метформин могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции, като честотата им се определя, както следва: много чести:  $>1/10$ ; чести:  $>1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечести:  $>1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редки:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; много редки:  $< 1/10000$  и с неизвестна честота (не може да бъде определена по наличните данни).

##### Нарушения на метаболизма и храненето

*Много редки:* Намалената абсорбция на витамин В<sub>12</sub> ще доведе до намаляване на концентрациите му в серума по време на продължително лечение с метформин. Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

*Много редки:* Лактатна ацидоза (вижте раздел 4.4).

##### Нарушения на нервната система

*Чести:* Нарушения на вкуса.

##### Стомашно-чревни нарушения

*Много чести:* Стомашно-чревни нарушения, като гадене, повръщане, диария, болка в абдоминалната област и загуба на апетит. Те се проявяват най-често в началото на терапията и отзвучават спонтанно при повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми, препоръчително е дневната доза метформин да се приема на 2 или 3 дневни дози по време или в края на храненето. Постепенното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната поносимост.

##### Хепатобилиарни нарушения

*С неизвестна честота:* Изолирани съобщения за отклонения в лабораторните резултати на чернодробните ензими или поява на хепатит, които отзвучават след преустановяване на лечението с метформин.

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

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

Нежеланите лекарствени реакции от публикации и постмаркетингови източници, както и от клиничните проучвания на малка група деца, между 10 и 16 години, лекувани в продължение на 1 година, са подобни на наблюдаваните при възрастни по отношение на характера и тежестта им.

#### 4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава дори при дози на метформин до 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза. Значителното предозиране на метформин и съпътстващи рискови фактори може да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективното лечение е отстраняването на лактата и метформин чрез хемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Продукти, понижаващи кръвната захар, не принадлежащи към групата на инсулин. Бигваниди; АТС код: А10ВА02

Метформин хидрохлорид е бигванид, притежаващ антихипергликемични ефекти, намалявайки както базалната така и постпрандиалната захар в плазмата. Не стимулира секрецията на инсулин, затова не предизвиква хипогликемия.



Метформин хидрохлорид може да действа чрез три механизма:

- (1) намаление на чернодробната глюкозна продукция чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата,
- (2) в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното захващане и усвояване на глюкоза,
- (3) забавяне на глюкозната абсорбция в червата.

Метформин хидрохлорид стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген, като въздейства върху гликогенсинтазата.

Метформин хидрохлорид повишава транспортния капацитет на всички известни до сега видове мембранни глюкозни преносители (GLUT).

При хора метформин хидрохлорид има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм самостоятелно и независимо от неговото действие върху гликемията. Това е установено при приложението на терапевтични дози в контролирани, средно или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява количеството на общия холестерол, холестерол вLDL и триглицеридите.

#### Ефикасност:

Проспективно рандомизирано клинично проучване (UKPDS) потвърди дълготрайната полза от интензивния контрол на кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин, след като без успех е приложена само диетотерапия, показват:

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета, в групата на метформин (29,8 случая/1000 пациент-години), сравнение с групата пациенти само на диета (43,4 случая/1000 пациент-години),  $p=0,0023$  и сравнение с групите на сулфонилурейни лекарствени продукти и инсулин монотерапия (40,1 случая/1000 пациент-години),  $p=0,0034$ .
- значително намаление на абсолютният риск от смъртност, свързана с диабета: метформин 7,5 случая/1000 пациент-години, само диета: 12,7 случая/1000 пациент-години,  $p=0,017$ ;
- значително намаление на абсолютният риск от обща смъртност: метформин 13,5 случая/1000 пациент-години, сравнение с групата пациенти само на диета: 20,6 случая/1000 пациент-години, ( $p=0,011$ ) и сравнение с групата на сулфонилурейни лекарствени продукти и инсулин монотерапия: 18,9 случая/1000 пациент-години, ( $p=0,021$ );
- значително намаление на абсолютният риск от миокарден инфаркт: метформин 11 случая/1000 пациент-години, само диета 18 случая/1000 пациент-години, ( $p=0,01$ ).

Не са наблюдавани клинични ползи при комбиниране на метформин със сулфонилурея, прилагани като втори избор на лечение.

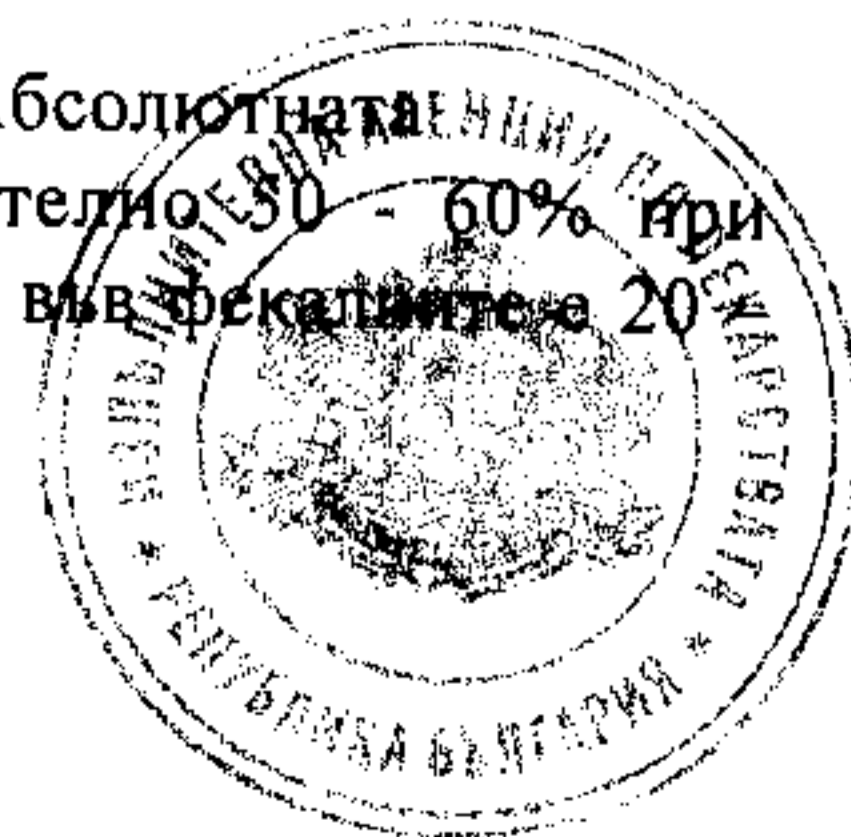
Комбинацията от метформин и инсулин е прилагана при подбрани пациенти с диабет тип 1, но клинична полза не е категорично установена.

Контролирани клинични проучвания с ограничена група деца, между 10 и 16 години, лекувани в продължение на 1 година, са показали отговор на гликемичния контрол, подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

След перорален прием на доза метформин,  $T_{max}$  се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg метформин таблетки е приблизително 50 - 60% при здрави хора. След перорална доза неабсорбираното количество, открито във фекалите, е 20 - 30 %.



След перорален прием, абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Предполага се, че абсорбцията на метформин е нелинейна.

При обичайните дози и дозови схеми с метформин, стационарни концентрации в плазмата се достигат за 24 до 48 часа и по принцип са по-ниски от 1 µg/ml. В контролирани клинични проучвания максималните концентрации на метформин в плазмата ( $C_{max}$ ), не надвишават 4 µg/ml, дори и при максимални дози.

Приема на храна намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След прием на доза от 850 mg се наблюдава 40% по-нисък максимум на концентрация в плазмата, 25% намаляване на AUC (площта под кривата) и 35 минутно удължаване на времето за достигане на максималната концентрация в плазмата. Клиничните последици от намаляването на тези параметри остават неизвестни.

#### Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Максимум в кръвта е по-нисък от максимума в плазмата и се достига приблизително по същото време. Еритроцитите най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение е в рамките между 63 и 276 l.

#### Метаболизъм:

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

#### Елиминиране:

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че той се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приета доза, времето на полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато функцията на бъбреците е увредена, бъбречният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина и затова времето на полуживот е удължено, което води до повишени концентрации на метформин в плазмата.

#### Деца и юноши:

Изследване при еднократна доза: фармакокинетичният профил при деца, получили еднократна доза от 500 mg метформин е подобен на този при здрави възрастни.

Резултати след многократно дозиране: Всички данни са получени от едно клинично изпитване. След приложение на доза от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при деца, максималната концентрация в плазмата ( $C_{max}$ ) и системната експозиция (AUC<sub>0-t</sub>) бяха намалени съответно с 33% и 40%, сравнение с възрастни диабетици, получили дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тези резултати са с ограничена клинична значимост, поради индивидуалното титриране на дозите въз основа на гликемичния контрол.

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

Предклиничните данни за безопасност, основаващи се на стандартни проучвания за фармакологичната безопасност, хронична токсичност, генотоксичност, канцерогенност, репродуктивна токсичност, не показват специфичен риск при употребата на метформин при хора.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Сърцевина на таблетката:

Повидон К 30

Магнезиев стеарат



Филм на таблетката:

Хипромелоза

Хидроксипропил целулоза

Макрогол 400 и 8000

**6.2. Несъвместимости**

Не приложимо

**6.3 Срок на годност**

Блистери: 3 години.

Бутилки от HDPE: 2 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания за съхранение

**6.5 Данни за опаковката**

Блистер от PVC/Al в картонена опаковка съдържаща 10, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100 и 120 таблетки и бутилка от HDPE с капачка от полипропилен, съдържаща 180, 200, 300, 400 и 500 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизполвано количество от лекарството или остатъци от него трябва да се унищожават съгласно националните изисвания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Vale Pharmaceuticals Limited, Unit 1b Gurtnafleur Business Park, Gurtnafleur, Clonmel, Co. Tipperary, Ирландия.

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември 2009

