

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

METFORMIN BMS 500 mg
METFORMIN BMS 850 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-8304 ; 11-8307
разрешение за употреба № 1. 12. 03

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

647/25.11.03

[Signature]

METFORMIN BMS 500 mg:

Всяка филм-таблетка от 500 mg съдържа:

Metformin 390.00 mg
Еквивалент на metformin hydrochloride 500.00 mg

METFORMIN BMS 850 mg:

Всяка филм-таблетка от 850 mg съдържа:

Metformin 662.90 mg
Еквивалент на metformin hydrochloride 850.00 mg

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм-таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Лечение на захарен диабет тип II при възрастни, особено такива с наднормено тегло, когато само спазването на диета и физически упражнения не води до желаня гликемичен контрол. Metformin BMS може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други орални антидиабетни средства или с инсулин.

Наблюдавано е намаление на усложненията на диабета при пациенти с наднормено тегло и захарен диабет тип II, при приемане на metformin като първа линия лечение, след неуспех на диетичния режим (виж 5.1. Фармакодинамични свойства).



4.2. Дозировка и начин на употреба

Монотерапия и комбиниране с други орални антидиабетни средства

- Обичайната начална доза е една таблетка 2 или 3 пъти дневно по време на хранене или след това.
След 10 до 15 дни дозата трябва да се промени въз основа на резултатите от измерването на глюкозата в кръвта. Постепенното повишаване на дозата може да подобри поносимостта от страна на стомашно-чревния тракт.
Максималната препоръчвана доза metformin е 3 g дневно.
- При преминаване от друго орално антидиабетно средство: спиране на другото средство и започване лечението с metformin с посочената по-горе доза.

Комбиниране с инсулин

Metformin и insulin могат да се прилагат под формата на комбинирано лечение за постигане на по-добър гликемичен контрол. Metformin се прилага в обичайната начална доза от 1 таблетка 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се коригира въз основа на резултатите от измерването на глюкозата в кръвта.

Пациенти в напреднала възраст: поради възможност за намаление на бъбречната функция при пациентите в напреднала възраст, дозата на metformin трябва да се определи въз основа на бъбречната функция. Необходима е редовна оценка на бъбречната функция (виж 4.4).

Деца: Поради липса на данни, Metformin BMS не трябва да се прилага при деца.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към metformin hydrochloride или някое от помощните вещества.
- Диабетна кетоацидоза, диабетна пре-кома.
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (нива на серумния креатинин > 135 $\mu\text{mol/L}$ при мъже и > 110 $\mu\text{mol/L}$ при жени).
- Остри състояния с възможност за нарушение на бъбречната функция като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок,
 - ~~интраваскуларно приложение на йодни контрастни средства (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).~~
- ~~Остри или хронични заболявания, които могат да доведат до тъканна хипоксия като:~~



- сърдечни или респираторни заболявания,
 - наскоро прекаран инфаркт на миокарда,
 - шок
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм
 - Кърмене.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (висока смъртност, ако не се приложи адекватно лечение), метаболитно усложнение, което може да възникне в резултат на акумулация на metformin. Докладваните случаи с лактатна ацидоза при лечение с metformin са възникнали главно при пациенти със значително бъбречно увреждане. Честотата на лактатната ацидоза може и трябва да се намали чрез предварителната оценка и на другите рискови фактори, като лош контрол на диабета, кетоза, продължително гладуване (постене, диета), прекомерна употреба на алкохол, чернодробна недостатъчност и състояния, свързани с хипоксия.

Диагноза:

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея, коремни болки и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни показатели са: ниско рН на кръвта, плазмени лактатни нива над 5 mmol/L, повишение на свободните аниони и съотношението лактат/пируват. При съмнение за метаболитна ацидоза, приема на metformin трябва да се прекрати, а пациента незабавно да се хоспитализира (виж т. 4.9).

Бъбречна функция:

Тъй като metformin се отделя през бъбреците, преди началото на лечението и след това по време на самото лечение трябва редовно да се проследяват нивата на серумния креатинин:

* най-малко веднъж годишно при пациентите с нормална бъбречна функция,

* най-малко 2 до 4 пъти годишно, при пациентите с нива на серумния креатинин на горната граница на нормата и такива в напреднала възраст.

Понижението на бъбречната функция при пациентите в напреднала възраст е често и асимптомно. Необходимо е повишено внимание в случаите, когато бъбречната функция може да се наруши, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение, както и в началото на лечението с NSAID.

Прием на йодни контрастни средства

Тъй като приема на йодни контрастни средства за нуждите на рентгеново изследване, може да доведе до бъбречно нарушение, приема на metformin трябва да се прекрати преди изследването, по време на него и за период 48 часа след това, като лечението се възобновява само след нова оценка на бъбречната функция и в случай че резултатите показват нормално функциониране на бъбреците.



Хирургия

Приема на metformin hydrochloride трябва да се спре 48 часа преди хирургична интервенция с обща анестезия и да не се възстановява по-рано от 48 часа след това.

Други предупреждения:

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на дневния прием на въглехидратите. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат своята диета с ограничаване на енергийния прием.
- Необходимо е редовно провеждане на рутинните лабораторни изследвания за проследяване на диабета.
- Самостоятелното прилагане на metformin никога не води до хипогликемия, въпреки това е необходимо повишено внимание при комбинирането му с insulin или sulfonylureas.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не се препоръчва комбиниране с:

Алкохол

Съществува повишен риск от лактатна ацидоза при остро алкохолно отравяне, особено при:

- гладуване или нарушено усвояване на храната,
- чернодробна недостатъчност.

Да се избягва употребата на алкохол или алкохолсъдържащи продукти.

Йодни контрастни средства

Интраваскуларно приложение на йодни контрастни съединения може да доведе до бъбречно нарушение, последвано от акумулиране на metformin и риск от лактатна ацидоза.

Приема на metformin трябва да се прекрати преди изследването, по време на него и за период от 48 часа след това, като лечението се възобновява само след нова оценка на бъбречната функция и в случай, че резултатите показват нормално функциониране на бъбреците.

Комбинации изискващи повишено внимание

Глюкокортикостероидите (системни или за локално приложение), бета-2 агонистите и диуретиците притежават хипергликемичната активност. Уведомете за това пациентите и провеждайте по-чест контрол на кръвната захар, особено в началото на лечението. При необходимост коригирайте дозата на антидиабетното лекарство по време на приема на другите лекарства и до тяхното спиране.

АСЕ-инхибиториите може да понижат нивото на глюкозата в кръвта. При необходимост коригирайте дозата на антидиабетното лекарство по време на приема на другите лекарства и до тяхното спиране.



4.6. Бременност и кърмене

Metformin не се прилага по време на бременност.

Когато пациентката планира бременност или по време на такава, metformin не трябва да се използва за лечение на диабета, но е необходимо прилагането на инсулин, за поддържане на нивата на кръвната захар възможно най-близо до нормата, с цел понижаване риска от малформации на плода, свързани с абнормалните нива на глюкозата в кръвта.

Metformin преминава в кърмата и достига концентрации сравними с тези в плазмата. Необходимо е да се прекъсне кърменето или да се премине на друго лечение.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Самостоятелното приложение на Metformin BMS не води до хипогликемия, поради което не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, при комбинирането на metformin с други антидиабетни средства (sulfonylureas, insulin, repaglinide), пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от възникване на хипогликемия.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

- Стомашно-чревните симптоми като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетита (>10%) са много чести. Те възникват най-често в началото на лечението и в повечето случаи отминават спонтанно. За предотвратяване на тези симптоми се препоръчва приема на metformin да става 2 или 3 пъти дневно по време на хранене или след него. Постепенното повишаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.
- Често се среща метален вкус (3 %)
- При някои пациенти с повишена чувствителност е наблюдавана лека еритема, като честотата на тези ефекти е много ниска (<0.01%)
- Понижаване на абсорбцията на vitamin B12 с намаляване на серумните нива е наблюдавано при пациенти, лекувани продължително с metformin, но като цяло няма клинична значимост (<0.01%).
- Лактатната ацидоза (0.03 случая/1000 пациента годишно) е много рядка (виж т 4.4).

4.9. Предозиране

Не е наблюдавана хипогликемия при дози metformin до 85 g, като в тези случаи възниква лактатна ацидоза. Остро предозиране или други рискови фактори могат да доведат до появата на лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние в медицината и изисква болнично лечение. Хемодиализата е



най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформина от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Орално антидиабетно средство, АТС Code : A10BA02

Metformin е бигванид с антихипергликемични свойства, понижаващ както базалната така и пост-прандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира секрецията на инсулин, поради което не води до хипогликемия.

Metformin действа по 3 механизма:

(1) понижаване на чернодробната продукция на глюкоза чрез инхибиране глюконеогенезата и гликогенолизата (2) в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, като подобрява периферното използване и утилизация на глюкозата (3) и забавяне на чревната абсорбция на глюкозата.

Metformin стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген.

Metformin повишава транспортния капацитет на всички типове мембранни преносители на глюкоза (GLUT).

При човека, независимо от въздействието си върху гликемията, metformin има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е установено при терапевтични дози, по време на контролирани клинични проучвания със средна или голяма продължителност: metformin понижава нивата на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите.

Клинична ефективност :

Проспективно рандомизирано (UKPDS) проучване е установило продължителния благоприятен ефект от интензивния контрол на диабета от II тип.

Анализа на резултатите от пациенти с наднормено тегло, лекувани с metformin след неуспех от самостоятелното прилагане на диета показват :

- Значително понижение на абсолютния риск от някакво свързано с диабета усложнение при групата на metformin (29.8 случая/ 1000 пациенто-години), спрямо пациентите само на диета (43.3 случая/ 1000 пациенто-години), $p=0.0023$ и спрямо комбинирането на sulfonylurea и insulin (40.1 случая/ 1000 пациенто-години), $p=0.0034$.
- Значително понижение на абсолютния риск от свързаната с диабета смъртност: metformin 7.5 случая/1000 пациенто-години, самостоятелно приложение на диета 12.7 случая/ 1000 пациенто-години, $p=0.017$;
- Значително понижение на абсолютния риск от смъртно (обща): metformin 13.5 случая/ 1000 пациенто-години, спрямо самостоятелно приложение на диета 20.6 случая/ 1000 пациенто-години



спрямо комбинирането на sulfonylurea и insulin 18.9 случая/ 1000 пациенто-години ($p=0.021$);

- Значително понижение на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: metformin 11 случая/ 1000 пациенто-години, само диета 18 случая/ 1000 пациенто-години ($p=0.01$)

При приложението на metformin като втора линия лечение, в комбинация със sulfonylurea, не е наблюдавано предимство по отношение на крайния клиничен резултат.

При диабет I тип комбинирането на metformin и инсулин е използвано при определени пациенти, но предимството на тази комбинация по отношение на крайния изход не е установено.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение на една доза metformin, T_{max} е 2.5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg metformin е приблизително 50-60 % при здрави доброволци. След перорално приложение не-абсорбираната фракция, оделена с изпражненията е 20-30 %.

След перорално приложение, абсорбцията на metformin е насищаща се и непълна. Това показва, че фармакокинетиката на metformin е не-линейна.

При обичайната доза и схема на приложение, равновесни плазмени концентрации се достигат в рамките на 24 до 48 часа и са по-малки от 1 $\mu\text{g/ml}$. При контролирани клинични проучвания, максималните плазмени нива на metformin (C_{max}) не надвишават 4 $\mu\text{g/ml}$, дори при максимална доза.

Храната понижава степента и слабо забавя абсорбцията на metformin. След приложението на доза от 850 mg, е наблюдавано 40 % по-нисък пика на плазмената концентрация, 25 % понижение на AUC и 35-минутно удължение на времето за достигане на пикова плазмена концентрация. Клиничната значимост на тези промени (понижения) не е установена.

Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначително. Metformin навлиза в еритроцитите. Пика в кръвта е по-нисък от този в плазмата, като двете най-високи концентрации се достигат за приблизително едно и също време. Червените кръвни клетки са вторичните места за разпределение. Средният обем на разпределение е между 63-276 L.

Метаболизъм:

Metformin се отделя непроменен в урината, като не са установени метаболити при човека.

Елиминиране:



Бъбречния клирънс на metformin е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва че metformin се отделя с помощта на гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение на една доза, крайното време на полу-елиминиране е около 6.5 часа.

При увреждане на бъбречната функция, реналния клирънс намалява пропорционално на креатининовия, времето на полу-елиминиране се удължава, а това води до повишаванена плазмените нива на metformin.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни по отношение на профила на безопасност, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, канцерогенния потенциал и репродуктивната токсичност не са показали специфично вредно въздействие по време на проучванията.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Povidone K 30
Magnesium stearate

Film-coat (покрытие):
Hypromellose

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

100 таблетки шешета (Polypropylene)

6.6. Препоръки при употреба

Няма



7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Co,
345, Park Avenue, NY, USA

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

METFORMIN BMS 850mg: 9800179 / 08.06.1998
METFORMIN BMS 500mg: 9800155 / 22.05.1998

**8. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ (ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО):**

22.05.1998

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА: МАЙ 2003

