

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Глюкофаж XR 500 mg таблетки с удължено освобождаване

Glucophage XR 500 mg prolonged release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180181
Разрешение №	B6/M7/MK-52686
Освободен №	15. 12. 2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка с удължено освобождаване съдържа 500 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Бели до почти бели, кръгли, двойно изпъкнали таблетки с релефен надпис „500“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Намаляване на риска или забавяне на развитието на захарен диабет тип 2 при възрастни пациенти, пациенти с наднормено тегло с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и/или нарушена плазмена глюкоза на гладно (НГТ), и/или повишени стойности на HbA1C, които са:
 - С висок риск от развитие на захарен диабет тип 2 (вж. точка 5.1) и
 - С прогресия към развитие на захарен диабет тип 2, въпреки започването на интензивна промяна в начина на живот за 3 до 6 месеца.

Лечението с Глюкофаж XR трябва да бъде базирано на оценка на риска включваща подходящи мерки за гликемичен контрол, както и доказателства за висок кардио-васкуларен риск (вж. точка 5.1).

Промяната в начина на живота на пациента трябва да продължи при започване на терапия с метформин, освен при невъзможност на пациента поради медицински причини.

- Лечение на захарен диабет тип 2, при възрастни, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само диета и физически упражнения не водят до адекватен гликемичен контрол. Глюкофаж XR може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти, или с инсулин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция ($Cl_{Cr} \geq 90$ ml/min)

Намаляване на риска или забавяне на развитието на захарен диабет тип 2



- Употребата на метформин трябва да се има предвид, само в случай, че интензивната промяна в начина на живот за период от 3 до 6 месеца не е довела до адекватен гликемичен контрол.
- Терапията трябва да започне с една таблетка Глюкофаж XR 500 mg веднъж дневно, приемана по време на вечерното хранене.
- Препоръчва се корекция на дозата след 10 до 15 дни на базата на измерване на нивото на кръвната захар (стойностите на (OGTT и/или FPG, и/или HbA1C да бъдат в норма). Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастро-интестиналната толерантност. Максималната препоръчителна доза е 4 таблетки (2000 mg) веднъж дневно, по време на вечерното хранене.
- Препоръчва се регулярно мониториране (на всеки 3-6 месеца) на гликемичния статус (нивото на OGTT и/или FPG, и/или HbA1C) както и на рискови фактори, които да оценят дали лечението трябва да бъде продължено, променено или прекъснато.
- Решение за преоценка на терапията също така се изисква, ако пациентът впоследствие приложи подобрения в диетата и / или физическите упражнения, или ако промените в медицинското състояние ще позволят по-големи интервенции в начина на живот.

Монотерапия при захарен диабет тип 2 и в комбинация с други антидиабетни средства

- Обичайната начална доза е една таблетка дневно;
- 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 гастроинтестиналната толерантност. Препоръчителната максимална дневна доза е 4 таблетки дневно;
- Повишаването на дозата трябва да става с 500 mg на всеки 10-15 дни, до максимум от 2000 mg веднъж дневно. Може да се обмисли приемът на Глюкофаж XR 1000 mg два пъти дневно, като и двата приема трябва да бъдат по време на хранене. При непостигане на адекватен гликемичен контрол, може да се премине на терапия с метформин таблетки с незабавно освобождаване до максимална доза от 3000 mg дневно.
- При пациенти, които вече са лекувани с метформин таблетки, първоначалната доза Глюкофаж XR трябва да бъде еквивалентна на дневната доза таблетки метформин с незабавно освобождаване. При пациенти третирани с метформин в дози по-високи от 2000 mg дневно, не се препоръчва преминаването към терапия с Глюкофаж XR.
- Ако се предвижда преминаване от друг перорален антидиабетен продукт, предишното хипогликемично лечение трябва да бъде преустановено и да се замести с метформин в дозата, посочена по-горе.

Комбинация с инсулин

Метформин и инсулин могат да се използват като комбинирана терапия, за да се постигне подобър гликемичен контрол.

Обичайната начална доза Глюкофаж XR е една таблетка, веднъж дневно, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

Старческа възраст

Поради вероятността от намалена бъбречна функция при пациенти в старческа възраст, дозата на метформин трябва да се адаптира в зависимост от бъбречната функция, която редовно трябва да се мониторира. (вж. точка 4.4).

Ползата от намаляване на риска или забавяне развитието на захарен диабет не се оценява при пациенти на възраст над 75 години (вж. точка 5.1), поради което инициалното лечение с метформин при тези пациенти не е препоръчително (вж. точка 4.4).



Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на стойностите на креатининовия клирънс (КрКл), а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

КрКл ml/мин	Обща максимална дневна доза	Допълнителни съображения
60-89	2000 mg	Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.
45-59	2000 mg	Факторите, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (виж точка 4.4) трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин.
30-44	1000 mg	Началната доза е най-много половината от максималната доза.
<30	-	Метформин е противопоказан

Педиатрична популация

Поради липса на достатъчно данни, Глюкофаж XR не трябва да бъде използван при деца.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метформин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (напр. лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
- Диабетна пре-кома;
- Тежка бъбречна недостатъчност (КрКл < 30 ml/мин);
- Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като:
 - дехидратация;
 - тежка инфекция;
 - шок.
- Заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия (особено остри заболявания или влошаване на хронични заболявания), като:
 - декомпенсирана сърдечна недостатъчност;
 - респираторна недостатъчност;
 - наскоро прекаран миокарден инфаркт;
 - шок.
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза



Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно добре контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (виж точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН (<7,35), повишени нива на плазмения лактат (>5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Бъбречна функция:

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на КрКл и редовно след това, вж. точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с КрКл <30 ml/мин и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вж. точка 4.3).

Сърдечна функция

Пациенти със сърдечна недостатъчност са изложени на по-голям риск от хипоксия и бъбречна недостатъчност. При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, метформин може да се използва при редовно наблюдение на сърдечната и бъбречната функция.

За пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност, метформин е противопоказан (виж точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст:

Поради ограничени данни за терапевтична ефикасност относно намаляването на риска или забавяне развитието на захарен диабет тип 2 при пациенти на и над 75 годишна възраст, при тях не се препоръчва инициране на терапия с метформин.

Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, виж точки 4.2 и 4.3.

Операция



Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Други предупреждения

Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на въглехидратния прием 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, но трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин или други перорални антидиабетни продукти (напр. сулфанилуреини продукти или меглитиниди).

Могат да бъдат наблюдавани части от обвивката на таблетката във изпражненията на пациентите. Те трябва да бъдат предупреждени, че това е нормално.

Във връзка с помощните вещества:

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва съпътстваща употреба с:

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност.

Йодирани контрастни вещества

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, виж точки 4.2 и 4.4.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност (напр. глюкокортикостероиди (системно и локално приложение) и симпатомиметици)

Може да е необходимо по-често проследяване нивото на кръвната захар, особено в началото на лечението. При нужда дозата на метформин трябва да се адаптира по време на лечението с съответния лекарствен продукт и след неговото спиране.

Транспортери на органични катиони (ОКТ)



Метформин е субстрат и на двата транспортера ОКТ1 и ОКТ2.

Едновременното приложение на метформин с

- Инхибитори на ОКТ1 (като верапамил) могат да намалят ефикасността на метформин.
- Индуктори на ОКТ1 (като рифампицин) могат да повишат гастро -интестиналната абсорбция и ефикасността на метформин.
- Инхибитори на ОКТ2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавуканазол) могат да понижат елиминирането на метформин през бъбреците и това да доведе до повишена плазмена концентрация на метформин.
- Инхибитори на ОКТ1 и ОКТ2 (като кризотиниб, олапариб) могат да променят ефикасността и бъбречната елиминация на метформин.

Следователно, необходимо е да се обръща внимание, особено при пациенти с бъбречно увреждане, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с метформин, тъй като плазмената концентрация на метформин може да бъде повишена. Ако е необходимо, може да се обмисли корекция на дозата, тъй като ОКТ инхибиторите/индукторите могат да променят ефикасността на метформин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност неконтролираният диабет (гестационен или постоянен) се свързва с повишен риск от вродени аномалии или перинатална смъртност.

Ограничените данни за употребата на метформин при бременни жени не се свързват с повишен риск от вродени аномалии.

Опитите с животни не показват увреждащи ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждане или постнатално развитие (виж точка.5.3).

В случай на планирано бъдещо забременяване и по време на бременност, се препоръчва за лечение на диабет да не се използва метформин, а за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близко до нормалното, да се прилага инсулин, за намаляване на риска от малформации на плода.

Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при новородени кърмачета/малки деца. Все пак, поради ограничените налични данни, кърменето не се препоръчва по време на лечение с метформин.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето като се има предвид ползата от кърменето и потенциалния риск от нежелани лекарствени реакции за детето.

Фертилитет

При мъжки и женски плъхове фертилитетът не се повлиява от метформин, приложен в дози до 600 mg/kg/на ден, което е почти три пъти повече от максималната препоръчана дневна доза при хора, на база сравнение на телесна повърхност.

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.

Все пак, пациентите трябва да са предупредени за риска от появата на хипогликемия, когато метформин се използва в комбинация с други антидиабетни лекарства.



(напр. сулфанилуреини, инсулин или меглитиниди).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При пост-маркетингови проучвания и при контролирани клинични проучвания, докладваните нежелани реакции при пациенти, третирани с Глюкофаж XR таблетки с удължено освобождаване са близки по вид и тежест до тези, докладвани при пациенти, третирани с метформин хидрохлорид таблетки с незабавно освобождаване.

В началото на лечението, най-честите нежелани лекарствени реакции са гадене, повръщане, диария, стомашна болка и загуба на апетит, които в повечето случаи отминават спонтанно.

По време на лечение с Глюкофаж XR могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции.

Честотата им се определя както следва: много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редки: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; много редки: $< 1/10000$.

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки

- Лактатна ацидоза (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
- Намалена абсорбция на витамин В₁₂ и намаляване на серумните нива по време на продължително лечение с метформин. Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

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. Те се появяват най-често в началото на терапията и отминават спонтанно в повечето случаи. Постепенното увеличаване на дозата може да подобри гастро-интестиналната толерантност.

Нарушения на чернодробната и жлъчна функция

Много редки

- Единични случаи на аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с метформин.

Промени на кожата и подкожните тъкани

Много редки

- Кожни реакции като еритема, пруритус, уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

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 метформинов хидрохлорид и съпътстващите рискови фактори могат да доведат до лактатна ацидоза.

Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективното лечение е отстраняването на лактат и метформин чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, понижаващи нивото на кръвната захар. Бигваниди. АТС код: A10BA02

Метформин е биганид с антихипергликемични ефекти, намаляващи базалната и постпрандиалната кръвна захар. Той не стимулира инсулиновата секреция, затова не предизвиква хипогликемия.

Механизъм на действие



Метформин може да действа чрез три механизма:

- намалява чернодробната продукция на глюкоза чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата,
- в мускулите, чрез повишаване на чувствителността към инсулин, подобряване на периферния прием и усвояване на глюкозата,
- чрез забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген, като въздейства върху гликоген-синтазата.

Метформин повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни преносители на глюкоза (GLUT), известни досега.

Фармакодинамични ефекти

В клинични проучвания, употребата на метформин се свързва със стабилизиране на телесното тегло или с умерена загуба на тегло.

Метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм при хора, независимо от неговото действие върху гликемията. Това е показано в терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите.

Клинична ефективност

Намаляване на риска или забавяне развитието на захарен диабет тип 2

Програма за превенция на захарен диабет (Diabetes Prevention Program (DPP)) е мултицентрово рандомизирано контролирано проучване при възрастни, оценяващо ефикасността на започване на интензивен начин на живот спрямо употребата на метформин за предотвратяването или забавянето на развитието на захарен диабет тип 2. Критериите за включване са били: възраст ≥ 25 ; BMI индекс 24 kg/m^2 ($\geq 22 \text{ kg/m}^2$ за Азиато-американци), и нарушена глюкозна толерантност плюс измерена на гладно плазмена глюкоза $95 - 125 \text{ mg/dl}$ (или $\leq 125 \text{ mg/dl}$ за Американско-индианци). Пациентите са третирани или с интензивна промяна на начина на живот, или с дозировка метформин от $2 \times 850 \text{ mg}$ и стандартна промяна на начина на живот, или с плацебо и стандартна промяна на начина на живот.

Средните базови стойности на пациентите в DPP ($n=3,234$ за 2,8 години) са били: възраст $50,6 \pm 10,7$ години, $106,5 \pm 8,3 \text{ mg/dl}$ измерена на гладно плазмена глюкоза, $164,6 \pm 17,0 \text{ mg/dl}$ плазмена глюкоза 2 часа след перорален глюкозен прием, и $34,0 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ BMI. Интензивният начин на живот, както и метформин, значително са намалили рискът от развитието на явен захарен диабет, в сравнение с плацебо, 58% (95% CI 48-66%) и 31% (95% CI 17-43%), съответно.

При по-възрастните пациенти, влиянието на интензивния начин на живот е било по-силно от това на метформин.

Пациентите, които са се повлияли най-силно от лечението с метформин са били на възраст под 45 години, с BMI равно или над 35 kg/m^2 , базови стойности на глюкоза 2 часа след перорален прием $9.6-11.0 \text{ mmol/l}$, а базов HbA1C равно или над 6.0% , или с история на гестационен диабет.

За предотвратяването на един случай на явен диабет през трите години на цялата популация в DPP, $6,9$ пациенти са присъствали в групата включваща интензивен начин на живот и $13,9$ в групата на метформин. Точката на достигане на кумулативна инцидентност на захарен диабет е била забавена с около три години в метформин групата, в сравнение с плацебо.

Дългосрочното последващо проучване **Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS)** на DPP включва повече от 87% от оригиналната популация на DPP за дългосрочно проследяване.



Сред участниците в DPPOS (n=2776), кумулативната инцидентност на захарен диабет за 15та година е 62%, 56% в групата на метформин, и 55% в групата, водеща интензивен начин на живот. Средно, случаите на захарен диабет са съответно 7.0, 5.7 и 5.2 случая на 100 пациенто-години сред групата на плацебо, метформин и интензивен начин на живот. Намяването на риска от захарен диабет е било съответно 18% (стойности на риска (HR) 0.82, 95% CI 0.72–0.93; p=0.001) за групата на метформин и 27% (HR 0.73, 95% CI 0.65–0.83; p<0.0001) за групата, водеща интензивен начин на живот, в сравнение с групата на плацебо. Като крайна точка за цялостната микроваскуларна нефропатия, ретинопатия и невропатия, резултатът не се е различавал значително между третираните групи, но между участниците, които не са развили захарен диабет, по време на DPP/DPPOS, превалентността на цялостния микроваскуларен резултат е била с 28% по-ниска в сравнение с участниците, развили захарен диабет (стойност на риска 0.72, 95% CI 0.63–0.83; p<0.0001). Няма налични проспективно-сравнителни данни за метформин и микроваскуларните резултати при пациенти с IGT и/или IFG и/или повишен HbA1C. Публикуваните риск фактори за захарен диабет тип 2 включват: Азиатска или цветнокожа етническа група, възраст над 40 години, дислипидемия, хипертония, затлъстяване или наднормено тегло, възраст, първа степен на фамилна обремененост със захарен диабет, анамнеза с гестационен захарен диабет, и полицистичен овариален синдром (PCOS).

Трябва да бъдат взети предвид настоящите национални ръководства за дефиниране на предиабет.

Пациенти с висок риск трябва да бъдат идентифицирани чрез валидиран метод за оценка на риска.

Лечение на захарен диабет тип 2

Проспективното рандомизирано 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 диета, показват:

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета, в групата на метформин (29.8 случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43.3 случая/1000 пациент-години), p=0.0023, и в сравнение с групите на сулфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия (40.1 случая/1000 пациент-години), p=0.0034.
- значително намаление на абсолютния риск за 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 абсолютния риск за обща смъртност: метформин 13.5 случая/1000 пациент-години, в сравнение с групата пациенти само на диета: 20.6 случая/1000 пациент-години, (p=0.011), и в сравнение с комбинираните групи на сулфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия: 18.9 случая/1000 пациент-години, (p=0.021).
- значително намаление на абсолютния риск за 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 сулфанилурейя, прилаган като втора линия на лечение.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция



След перорална доза таблетка с удължено освобождаване, абсорбцията на метформин е значително забавена в сравнение с таблетка с незабавно освобождаване с T_{max} на 7 час (T_{max} за таблетка с незабавно освобождаване е 2,5 часа).

В стабилно състояние, подобно на формулациите с незабавно освобождаване максималната плазмена концентрация (C_{max}) и AUC (площта под кривата) не се повишават пропорционално на приложената доза.

AUC след единична перорална приета доза от 2000 mg на метформин таблетки с удължено освобождаване е с подобни стойности след приема на 1000 mg метформин таблетки с незабавно освобождаване.

Индивидуалната вариабилност на C_{max} и AUC при метформин таблетки с удължено освобождаване е сравнима с тази при метформин таблетки с незабавно освобождаване.

Когато таблетките с удължено освобождаване се приемат на гладно, стойностите на AUC намаляват с 30% (не се засягат стойностите на C_{max} и T_{max}).

Абсорбцията на метформин при формулата с удължено освобождаване не се повлиява от състава на храната.

Не се наблюдава натрупване при повтарящ се прием на до 2000 mg метформин таблетки с удължено освобождаване.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазменния пик и се появява приблизително по същото време.

Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап 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 $> 400 \text{ ml/min}$, което показва че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, очевидно крайният елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина и затова елиминационният полуживот е удължен, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

Характеристики при специални групи пациенти

Бъбречно увреждане

Наличните данни при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност са оскъдни и не може да се направи надеждна оценка на системната експозиция на метформин в тази подгрупа в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Следователно, адаптиране на дозата трябва да се извършва въз основа на клинични съображения за ефикасност / поносимост (виж точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, основаващи се на конвенционални проучвания върху безопасност, фармакология, токсичност след многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност, не показват особен риск при хора.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

магнезиев стеарат
натриева карбоксиметилцелулоза
хипромелоза

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки по 30 и 60 таблетки в блистери от PVC/PVDC/Al фолио.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк България ЕАД
Бул. Ситняково № 48
Офиси Сердика, ет.6
София 1505
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 41987/24.07.2018г.

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

Дата на първо разрешаване: 24.07.2018г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2020г.

