

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Metformin Sandoz 850 mg film-coated tablets
Метформин Сандоз 850 mg филмирани таблетки

06.02.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Metformin Sandoz 850 mg съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид, еквивалентни на 662,9 mg метформин база.

Помощно вещество: 14,4 mg лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, продълговати филмирани таблетки с делителна черта от двете страни и надпис "M 850" от едната страна. Филмираните таблетки могат да се разделят на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- При възрастни, Metformin Sandoz 850 mg може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени средства или с инсулин.
- При деца над 10-годишна възраст и подрастващи, Metformin Sandoz 850 mg може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

При възрастни пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2, лекувани с метформин като терапия от първа линия след неуспех на диетата (виж точка 5.1) е установено намаляване на усложненията от диабета.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

Монотерапия и комбинация с други антидиабетни лекарствени средства

- Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно приети по време на или след хранене. След 10 до 15 дни дозата трябва да се коригира според резултатите от измерванията на кръвната захар. Бавно повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост. Максималната препоръчителна доза метформинов хидрохлорид е 3 g дневно.
- В случай, че се планира промяна на лечението от друго антидиабетно лекарство до средство: преустановете лечението с другия медикамент и започнете лечението с метформин в дозата, посочена по-горе.

Комбиниране с инсулин



Метформин и инсулин могат да се прилагат като комбинирано лечение за достигане на по-добър контрол на кръвната захар. Метформинов хидрохлорид се прилага в обичайна начална доза от 500 mg или 850 mg 2-3 пъти дневно, а дозата на инсулина се приспособява в съответствие със стойностите на кръвната захар.

Пациенти в напреднала възраст:

Поради вероятност от намаляване на бъбречната функция при лица в напреднала възраст, дозата на метформин трябва да се коригира в съответствие с бъбречната функция. Необходима е редовна оценка на бъбречната функция (виж точка 4.4).

Деца и подрастващи:

Монотерапия и комбинация с инсулин

- Метформин може да се прилага при деца над 10-годишна възраст и подрастващи
- Обичайната начална доза е една таблетка от 500 mg или 850 mg веднъж дневно, приложена по време на или след хранене
- След 10 до 15 дни дозата трябва да се коригира въз основа на данните от измерването на кръвната захар. Бавно повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост. Препоръчителната максимална доза метформинов хидрохлорид е 2 g дневно приет като 2 или 3 отделни дози.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метформин или към някое от помощните вещества.
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома.
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 60 mL/min).
- Остри състояния с потенциал за увреждане на бъбречната функция като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок,
 - вътресъдово приложение на йод-контрастни вещества (виж точка 4.4).
- Остро или хронично заболяване, което може да причини тъканна хипоксия като:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност,
 - скорошен миокарден инфаркт,
 - шок
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.
- Лактация.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

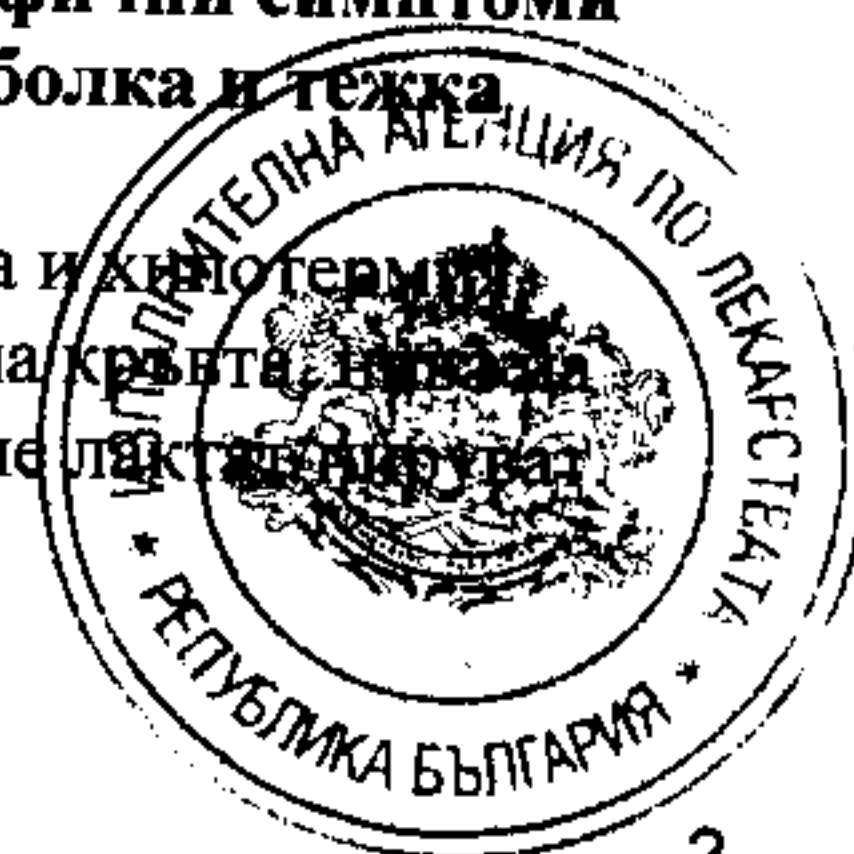
Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (висока смъртност, ако липсва незабавно лечение) метаболитно усложнение, което настъпва в резултат на кумулиране на метформин. Съобщените случаи на лактатната ацидоза при пациенти, приемащи метформин, настъпва основно при диабетици със значима бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатна ацидоза може и трябва да бъде понижена посредством оценка на другите свързани рискови фактори като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, ексцесивен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност и всяко състояние, свързано с хипоксия.

Диагноза:

Рискът от лактатна ацидоза трябва да се обсъжда в случай на неспецифични симптоми като мускулни крампи с нарушения в храносмилането, като коремна болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея, коремна болка и хипотермия последвана от кома. Диагностичните лабораторни данни са понижено рН на кръвта, повишен лактата в плазмата над 5 mmol/L и разширена анионна цепка и съотношение лактат/глюкоза



В случай че се подозира метаболитна ацидоза, лечението с метформин трябва да се преустанови и пациентът трябва незабавно да се хоспитализира (виж точка 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, преди започване на лечението и редовно след това трябва да се определят серумните нива на креатинина:

- * поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция,
- * поне два до четири пъти годишно при пациенти със серумни нива на креатинина в горната граница на нормата и при пациенти в напреднала възраст.

Понижена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст се среща често и е безсимптомна. Необходимо е специално внимание в случаите, при които бъбречната функция може да бъде нарушена, например, когато се започва антихипертензивно или диуретично лечение и при започване на лечение с НСПВС.

Приложение на йод-контрастни вещества

Тъй като вътресъдовото приложение на йод-контрастни вещества в радиологичните изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, лечението с метформин трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се подновява 48 часа след това и само след като бъбречната функция е оценена като нормална (вж.т.4.5).

Хирургия

Лечението с метформин трябва да се преустанови 48 часа преди планови операции под обща, спинална или епидурална анестезия. След това не трябва да се подновява по-рано от 48 часа след операцията или след възстановяване на пероралното хранене и само ако е установено, че бъбречната функция е нормална.

Деца и подрастващи

Преди започване на лечението с метформин диагнозата захарен диабет тип 2 трябва да се потвърди.

В хода на контролирани клинични проучвания с едногодишна продължителност не е установен ефект на метформин върху растежа и развитието през пубертета, но по отношение на тези специфични показатели липсват дългосрочни данни. Поради това при деца, провеждащи лечение с метформин се препоръчва внимателно проследяване на ефекта на метформин върху тези показатели, особено при деца в предпубертетна възраст.

Деца на възраст между 10 и 12 години

Само 15 лица на възраст между 10 и 12 години са включени в контролирани клинични проучвания, провеждани при деца и подрастващи. Въпреки че ефикасността и безопасността на метформин при тази възрастова група не се различават от ефикасността и безопасността при по-големи деца, се препоръчва повишено внимание.

Други предпазни мерки

- Всички пациенти трябва да продължават да спазват тяхната диета с редовно разпределение на въглехидратния прием през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат да спазват тяхната диета с ограничен калориен прием.
- Обичайните лабораторни изследвания за контрол на диабета трябва да се провеждат редовно.
- Метформин сам по себе си не предизвиква хипогликемия, въпреки това се препоръчва повишено внимание, когато се прилага в комбинация с инсулин или сулфанилуреинни препарати.

Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Ларп лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременно приложение с:



Алкохол:

Острата алкохолна интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случай на:

- гладуване или недोхранване
- чернодробна недостатъчност

Избягвайте консумацията на алкохол и алкохол-съдържащи лекарствени продукти.

Йод-контрастни вещества (виж точка 4.4):

Вътресъдово приложение на йод-контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, което да доведе до акумулиране на метформин и риск от лактатна ацидоза. Лечението с метформин трябва да бъде преустановено преди или по време на изследването и да не се възобновява до 48 часа след това и само след като бъбречната функция се счете за нормална.

Комбинации изискващи повишено внимание при употреба:

Глюкокортикоидите (системно и локално приложени), бета-2-агонистите и диуретиците имат собствен хипергликемизиращ ефект. Информирайте пациента за това и провеждайте почест контрол на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, коригирайте дозата на антидиабетния лекарствен продукт в хода на лечение с другия лекарствен продукт и до преустановяването му.

АСЕ-инхибиторите могат да понижат нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, коригирайте дозата на антидиабетния лекарствен продукт в хода на лечение с другия лекарствен продукт и до преустановяването му.

4.6 Бременност и кърмене

До момента няма релевантни епидемиологични данни. Експерименталните проучвания при животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (виж също точка 5.3).

Когато пациентките планират да забременеят и по време на бременността, диабетът не трябва да бъде лекуван с метформин. За поддържане на нивата на кръвната захар по-близки до нормалните с цел да се понижи рискът от фетални малформации, свързани с патологичните нива на кръвната захар, трябва да се използва инсулин.

Метформин се екскретира в млякото при кърмещи плъхове. При хора не са налични сходни данни и трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приема на метформин, като се вземе предвид необходимостта от лечение за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

Пациентите, обаче, трябва да са наясно с риска от хипогликемия, когато метформин се прилага в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти (СУП, инсулин, репаглинид).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следващите нежелани лекарствени реакции могат да настъпят в хода на лечение с метформин. Честотите са определени както следва:

много чести: >1/10;

чести: > 1/100; <1/10

нечести: > 1/1 000; < 1/100;



редки: > 1/10 000, < 1/1 000

много редки: < 1/10 000, с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки:

- Понижаване абсорбцията на витамин В12 с понижаване на серумните нива в хода на дългосрочно лечение с метформин. Обсъждане на тази етиология се препоръчва, ако пациентът има мегалобластна анемия.
- Лактатна ацидоза (виж точка 4.4)

Нарушения на нервната система

Чести:

- Нарушения на вкуса

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести:

- Стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, коремна болка и липса на апетит. Тези нежелани лекарствени реакции настъпват по-често в началото на лечението и в повечето случаи отшумяват спонтанно. С цел да се предотвратят се препоръчва метформин да се приема в 2 или 3 дневни дози по време на или след хранене. Бавно повишаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.

Хепатобилиарни нарушения:

С неизвестна честота:

- Изолирани съобщения за промени във функционалните чернодробни показатели или хепатит, отшумяващи след преустановяване на лечението с метформин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много редки:

- Кожни реакции като еритем, сърбеж, уртикария

В публикувани и постмаркетингови данни и в контролирани клинични проучвания в ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, лекувана в хода на 1 година, честотата на съобщените нежелани реакции е сходна по характер и тежест на съобщената при възрастните.

4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава при дози на метформин до 85 g, но при тези условия може да настъпи лактатна ацидоза. При предозиране с метформин или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза представлява спешно състояние и трябва да бъде лекувана в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформина е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти понижавачи кръвната захар, с изкл. на инсулините, Бигванидини, АТС код: А10ВА02

Метформин е бигванидин с антихипергликемизиращ ефект, който понижава както базалните така и постпрандиалните стойности на кръвната захар. Той не стимулира секретцията на инсулин и поради това не води до хипогликемия.

Метформин може да действа посредством 3 механизма:



1. намаляване на чернодробната продукция на глюкоза посредством инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
2. в мускулите, посредством повишаване на инсулиновата чувствителност, подобряване на периферното захващане и използване на глюкозата
3. забавяне на чревната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген посредством действие върху гликогенсинтезата. Метформин повишава транспортния капацитет на всички известни досега видове мембранни глюкозни транспортери (GLUT).

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин оказва благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е установено при терапевтични дози в контролирани, средно- или дългосрочни проучвания: метформин понижава стойностите на общия холестерол, LDL-холестерола и нивата на триглицеридите.

Клинична ефикасност:

Проспективното рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочната полза от интензивния контрол върху кръвната захар при пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от самостоятелно приложената диета показват:

- значимо понижаване на абсолютния риск от всички свързани с диабета усложнения в групата с метформин (29,8 инциденти/1000 пациенто-години) спрямо самостоятелно приложена диета (43,3 инциденти/1000 пациенто-години), $p=0,0023$, и спрямо комбинираните групи с монотерапия със СУП и инсулин (40,1 инциденти/1000 пациенто-години), $p=0,0034$.
- значимо понижаване на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 7,5 инциденти/1000 пациенто-години, самостоятелно приложена диета 12,7 инциденти/1000 пациенто-години, $p=0,017$;
- значимо понижаване на абсолютния риск от смъртност по всякакви причини: метформин 13,5 инциденти/1000 пациенто-години спрямо самостоятелно приложена диета 20,6 инциденти/1000 пациенто-години ($p=0,011$), и спрямо комбинираните групи с монотерапия със СУП и инсулин 18,9 инциденти/1000 пациенто-години ($p=0,21$);
- значимо понижаване на абсолютният риск от миокарден инфаркт: метформин 11 инциденти/1000 пациенто-години, самостоятелно приложена диета 18 инциденти /1000 пациенто-години ($p=0,01$)

За метформин, приложен като втора линия терапия в комбинация със сулфанилурейни препарати, не е представена полза по отношение на клиничния резултат.

При диабет тип 1, комбинацията от метформин и инсулин се използва при определени пациенти, но клиничната полза от тази комбинация не е установена официално.

Контролирани клинични проучвания при ограничена по размер детска популация на възраст 10-16 години с диабет тип 2, лекувани в продължение на една година, показва сходен на наблюдавания при възрастни отговор на гликемичния контрол.

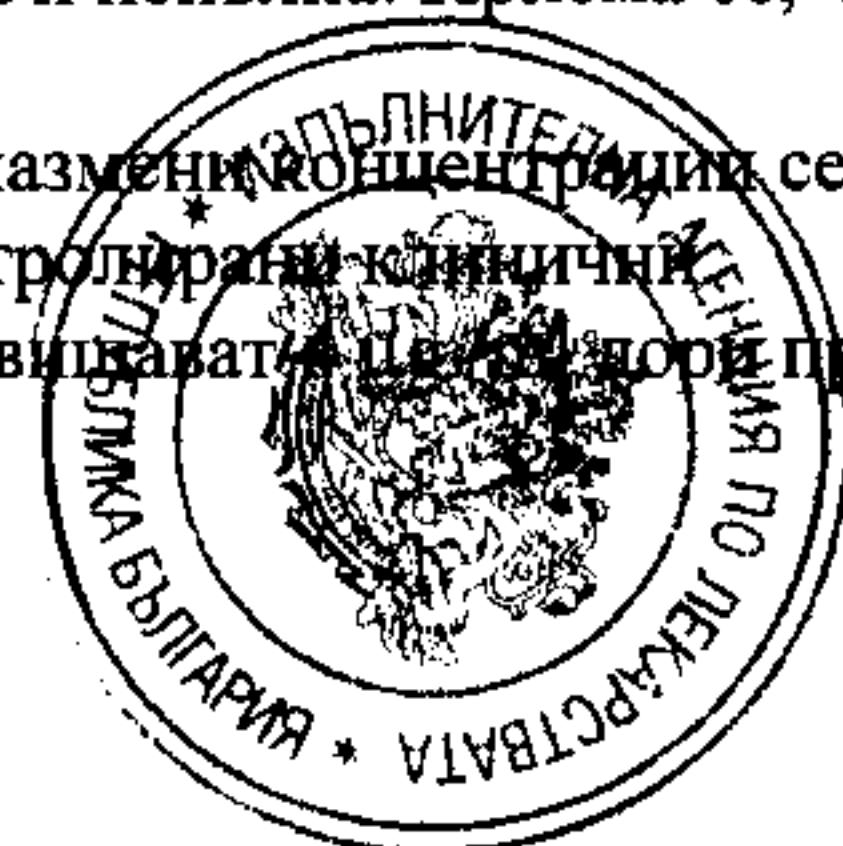
5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорална доза метформин, T_{max} се достига за 2,5 часа. При здрави лица абсолютната бионаличност на 850 mg таблетки метформин хидрохлорид е приблизително 50-60%. След перорален прием, неабсорбираната фракция, установена във фецеса е 20-30%.

След перорално приложение, абсорбцията на метформин е насищаема и непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

В обичайните дози и схеми на дозиране на метформин, равновесни плазмени концентрации се достигат в рамките на 24 до 48 часа и като цяло са под 1 $\mu\text{g/ml}$. В контролирани клинични проучвания максималните плазмени нива на метформин (C_{max}) не надвишават 1 $\mu\text{g/ml}$ дори при максимални дози.



Храната понижава степента и леко забавя абсорбцията на метформин. След приложение на доза от 850 mg се наблюдават 40% по-ниска пикова плазмена концентрация, 25% понижаване на AUC (зоната под кривата) и удължаване с 35 минути времето до достигане на пикова плазмена концентрация. Клиничната значимост на тези понижавания не е известна.

Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пиковата концентрация в кръвта е по-ниска от пиковата концентрация в плазмата и се появява приблизително по едно и също време. Червените кръвни клетки най-вероятно отразяват втори компартимент на разпределение. Средният V_d варира между 63-276 l.

Метаболизъм:

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не се установяват метаболити.

Елиминиране:

Бъбречният клирънс на метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформин се елиминира посредством гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза явния терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс е понижен в съответствие с клирънса на креатинина и така елиминационния полуживот е удължен, което води до повишени нива на метформин в плазмата.

Деца и подрастващи:

След еднократни дози метформинов хидрохлорид 500 mg, педиатричните пациенти показват сходен на наблюдавания при здрави възрастни фармакокинетичен профил при проучване с еднократна доза.

Данните за многократно дозиране се ограничават до едно проучване. След повтарящи се дози от 500 mg д.д. за 7 дни при педиатрични пациенти пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC_{0-t}) са понижени съответно с приблизително 33% и 40% в сравнение с възрастни пациенти с диабет, които получават повтарящи се дози от 500 mg д.д. за 14 дни. Тъй като дозата се титрира индивидуално в зависимост от гликемичния контрол, тези промени са с ограничена клинична значимост.

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 и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Коповидон
Силициев диоксид колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката:

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Полиетиленови бутилки с полиетиленови капачки с 30, 60, 100, 200, 250, 500 филмирани таблетки.

PVC/PVDC/алуминиеви или PP/алуминиеви блистери с 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 180, 250, 300 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1526 Ljubljana
Словения

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

<[To be completed nationally]>

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

<[To be completed nationally]>

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

<[To be completed nationally]>

