

## **КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Глюкофаж XR 1000 mg таблетки с удължено освобождаване

Glucophage XR 1000 mg prolonged-release tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка с удължено освобождаване съдържа 1000 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, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с релефни надписи „1000“ от едната страна и „MERCCK“ от другата страна.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180183
Разрешение №	ES113 27-07-2023
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

## 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 гликемия на гладно (НГГ), и/или повишени стойности на HbA1C, които са:
  - С висок риск от развитие на захарен диабет тип 2 (виж точка 5.1) и
  - С прогресия към развитие на захарен диабет тип 2, въпреки започването на интензивна промяна в начина на живот от 3 до 6 месеца.

Лечението с Глюкофаж XR трябва да бъде базирано на оценка на риска, включваща подходящи мерки за гликемичен контрол (виж точка 5.1).

Промяната в начина на живот на пациента трябва да продължи при започване на терапия с метформин, освен при невъзможност на пациента да се придържа към нея 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 (eGFR  $\geq$  90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)*

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



- Употребата на метформин трябва да се има предвид 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 ОГТТ, и/или плазмената глюкоза на гладно, и/или HbA1C да бъдат в норма). Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастро-интестиналната толерантност. Максималната препоръчителна доза е 2 таблетки (2000 mg) веднъж дневно, по време на вечерното хранене.
- Препоръчва се редовно мониториране (на всеки 3-6 месеца) на гликемичния статус (нивото на ОГТТ, и/или плазмената глюкоза на гладно, 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*

- Глюкофаж XR 1000 mg трябва да се приема веднъж дневно с вечерното хранене като максималната препоръчителна доза е 2 таблетки дневно.
- Глюкофаж XR 1000 mg е предназначен за поддържаща терапия при пациенти, които в момента приемат дневна доза метформин хидрохлорид 1000 или 2000 mg.
- При пациенти, приемащи метформин хидрохлорид в дневни дози, по-високи от 2000 mg не се препоръчва преминаването към терапия с Глюкофаж XR.
- Първоначалната терапия при пациенти, неприемали метформин до момента, 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. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастро-интестиналната толерантност.
- Ако не се постига гликемичен контрол при еднократен прием на Глюкофаж XR в максимална дозировка от 2000 mg на ден, тогава трябва да се назначи двукратен прием, като и двете дози трябва да бъдат приемани по време на хранене – сутрин и вечер. Ако отново не може да се постигне гликемичен контрол, пациентите трябва да преминат на стандартни таблетки метформин хидрохлорид с максимална дозировка от 3000 mg дневно.
- При преминаване от терапия с друг перорален антидиабетен продукт, титрирането трябва да започне с прием на Глюкофаж XR 500 mg преди да се премине на Глюкофаж XR 1000 mg, както е посочено по-горе.

#### *Комбинация с инсулин*

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

Обичайната начална доза е една таблетка Глюкофаж XR 500 mg веднъж дневно, с вечерното хранене, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

След титриране, може да се обмисли преминаването към прием на Глюкофаж XR 1000 mg.

#### *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. (виж точка 4.4).



Ползата от намаляване на риска или забавяне развитието на захарен диабет тип 2 не е оценявана при пациенти на възраст над 75 години (виж точка 5.1), поради което иницирането на терапия с метформин при тези пациенти не е препоръчително (виж точка 4.4).

#### Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на стойностите на гломерулната филтрация (GFR), 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.

eGFR mL/min/1.73m <sup>2</sup>	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 достатъчни 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 (eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>);
- 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, което 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 със здравен 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 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 GFR и редовно след това (виж точка 4.2). Метформин е противопоказан при пациенти с eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> и трябва да бъде временно спрял при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (виж 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:

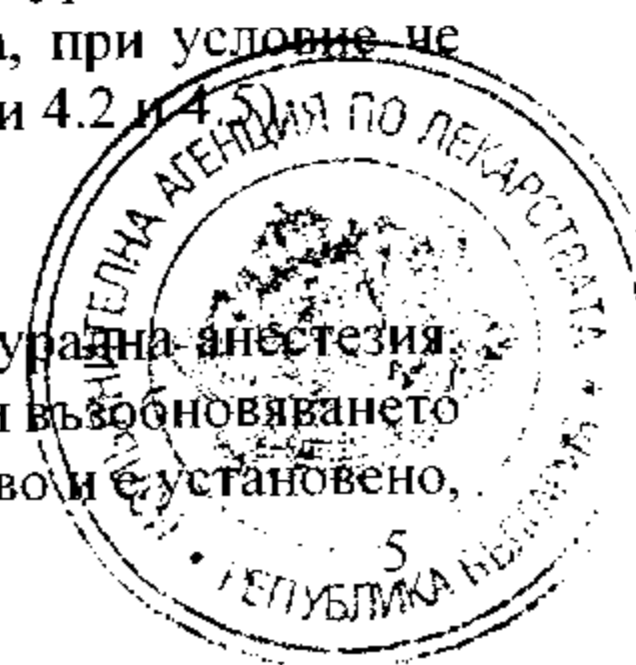
Поради ограничени данни за терапевтична ефикасност относно намаляването на риска или забавяне развитието на захарен диабет тип 2 при пациенти на и над 75 годишна възраст, не се препоръчва инициране на терапия с метформин.

#### Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи 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 4.5).

#### Операция

Метформин трябва да се спре преди 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 устата, 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 може да намали серумните нива на витамин В12. Рискът от ниски нива на витамин В12 се увеличава с увеличаване на дозата на метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин В12. В случай на съмнение за дефицит на витамин В12 (като анемия или невропатия), трябва да се проследяват серумните нива на витамин В12. Може да се наложи периодично проследяване на витамин В12 при пациенти с рискови фактори за дефицит на витамин В12. Терапията с метформин трябва да продължи толкова дълго, колкото се понася и не е противопоказана, и подходящо коригиращо лечение за дефицит на витамин В12 е осигурено, в съответствие с настоящите клинични ръководства.

Метформин, прилаган самостоятелно, не предизвиква хипогликемия, но трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин или други перорални антидиабетни продукти (напр. сулфанилурейни продукти или меглитиниди).

Могат да бъдат наблюдавани обвивките на таблетките в изпражненията на пациентите. Те трябва да бъдат предупредени, 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, недохранване или чернодробна недостатъчност.

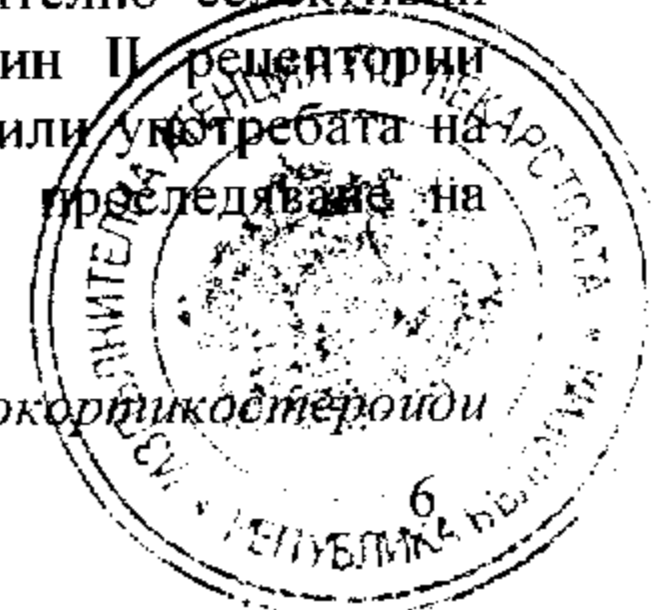
#### *Йод-съдържащи контрастни вещества*

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, АСЕ 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 със 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 е препоръчително 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 инхибиторите/индукторите на ОКТ могат да променят ефикасността на метформин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Неконтролираната хипергликемия в периконцепционната фаза и по време на бременност е свързана с повишен риск от вродени аномалии, загуба на бременност, хипертония, предизвикана от бременността, прееклампсия и перинатална смъртност. Важно е да се поддържат нивата на кръвната захар възможно най-близо до нормалните през цялата бременност, за да се намали рискът от неблагоприятни изходи, свързани с хипергликемия, за майката и нейното дете.

Метформин преминава през плацентата с нива, които могат да бъдат толкова високи, колкото концентрациите при майката.

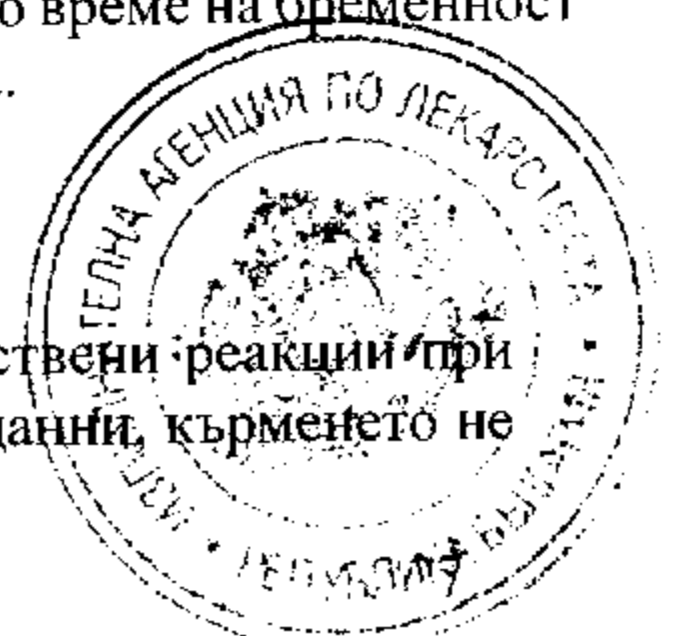
Голямо количество данни за бременни жени (повече от 1000 експонирани резултата) от базирано на регистър кохортно проучване и публикувани данни (мета-анализи, клинични проучвания и регистри) не показват повишен риск от вродени аномалии или фето/неонатална токсичност след експозиция към метформин в периконцепционната фаза и/или по време на бременност.

Има ограничени и неубедителни доказателства за ефекта на метформин върху дългосрочния резултат по отношение на теглото при деца, изложени втρεутробно. Метформин не изглежда да повлиява двигателното и социалното развитие до 4-годишна възраст при деца, изложени по време на бременността, въпреки че данните за дългосрочните резултати са ограничени.

Ако е клинично необходимо, употребата на метформин може да се обмисли по време на бременност и в периконцепционната фаза като допълнение или алтернатива на инсулина.

##### 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 лекарствени продукти (напр. сулфанилурейни, 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

##### *Чести*

- Намаляване/дефицит на Витамин В12 (виж точка 4.4)

##### *Много редки*

- Лактатна ацидоза (виж точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

#### Нарушения на нервната система

##### *Чести*

- Нарушения на вкуса.





## Стомашно-чревни нарушения

### *Много често*

- 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](http://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.

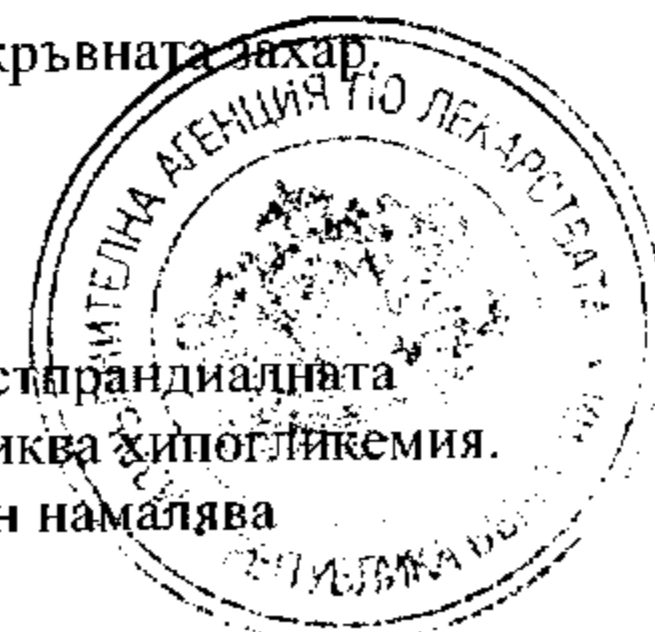
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

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

### Механизъм на действие

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти върху базалната и постпрандиалната хипергликемия. Той не стимулира инсулиновата секреция, затова не предизвиква хипогликемия. Метформин намалява базалната хиперинсулинемия и в комбинация с инсулин намалява нуждата от инсулин.



Метформинът проявява своя антихипергликемичен ефект чрез множество механизми: Метформин намалява продукцията на глюкоза в черния дроб. Метформин улеснява периферното усвояване и използване на глюкоза, отчасти чрез увеличаване на инсулиновото действие.

Метформин засяга метаболизма на глюкозата в червата: Усвояването от кръвообращението се увеличава, а абсорбцията от храната намалява. Допълнителни механизми на действие в червата включват увеличаване на освобождаването на глюкагоноподобен пептид 1 (GLP-1) и намаляване на резорбцията на жлъчни киселини. Метформин променя микробиома на червата.

Метформин може да подобри липидния профил при индивиди с хиперлипидемия.

В клинични проучвания употребата на метформин е свързана или със стабилно телесно тегло, или с умерена загуба на тегло.

Метформин е активатор на аденозин монофосфат-протеин-киназа (АМПК) и повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни глюкозни транспортери (GLUTs).

### 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 интензивната промяна в начина на живот спрямо употребата на метформин за предотвратяването или забавянето на развитието на захарен диабет тип 2. Критериите за включване са били: възраст  $\geq 25$  г.; BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> ( $\geq 22$  kg/m<sup>2</sup> за Азиато-американци); нарушен глюкозен толеранс; и плазмена глюкоза на гладно 5.3 – 6.9 mmol/l (95 – 125 mg/dl;  $\leq 125$  mg/dl за Американско-индианци). Пациентите са третирани или с интензивна промяна в начина на живот, или с дозировка метформин от 2 x 850 mg и стандартна промяна в начина на живот, или с плацебо и стандартна промяна в начина на живот.

Средните базови характеристики на пациентите в DPP (n=3,234 проследени за 2.8 години) са били: възраст 50.6 $\pm$ 10.7 години, 106.5 $\pm$ 8.3 mg/dl плазмена глюкоза на гладно, 164.6 $\pm$ 17.0 mg/dl плазмена глюкоза на 2-ри час при ОГТТ, и 34.0 $\pm$ 6.7 kg/m<sup>2</sup> BMI. Интензивният начин на живот, както и метформин, значително са намалили риска от развитие на явен захарен диабет, в сравнение с плацебо - 58% (95% CI 48-66%) и 31% (95% CI 17-43%) съответно.

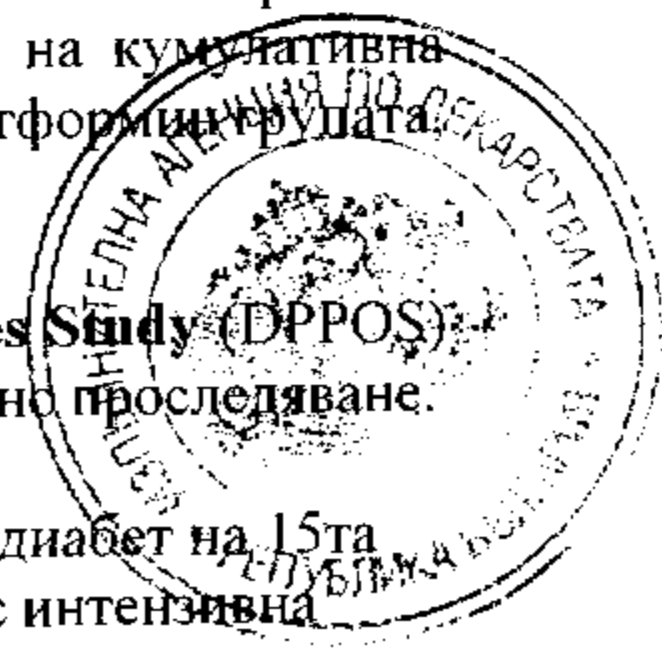
При по-възрастните пациенти, влиянието на интензивния начин на живот е било по-силно от това на метформин.

Пациентите, които са се повлияли най-силно от лечението с метформин, са били на възраст под 45 години, с BMI  $\geq 35$ kg/m<sup>2</sup>, стойности на плазмената глюкоза на гладно  $\geq 6.1$  mmol/l, HbA1C  $\geq 6.0\%$ , или с история за гестационен диабет.

За предотвратяването на един случай на явен диабет през трите години на проследяване в DPP, броят лица, които трябва да бъдат лекувани, се изчислява на 6.9 в групата с интензивна промяна в начина на живот и 13.9 в групата на метформин. Точката на достигане на кумулативна инцидентност на захарен диабет от 50% 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 на 15та година е 62% в плацебо групата, 56% в групата на метформин, и 55% в групата с интензивна



промяна в начина 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 общият микроваскуларен резултат за нефропатия, ретинопатия и невропатия, не се е различавал значително между третираните групи, но сред участниците, които не са развили захарен диабет по време на DPP/DPPOS, разпространението на микроваскуларни усложнения е било с 28% по-ниско 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 НГТ и/или НГГ и/или повишен НbA1C.

Публикуваните рискови фактори за захарен диабет тип 2 включват: Азиатска или цветнокожа етническа група, възраст, дислипидемия, хипертония, затлъстяване или наднормено тегло, първа степен на фамилна обремененост със захарен диабет, анамнеза за гестационен захарен диабет, и поликистозен 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,  $p=0.01$ .

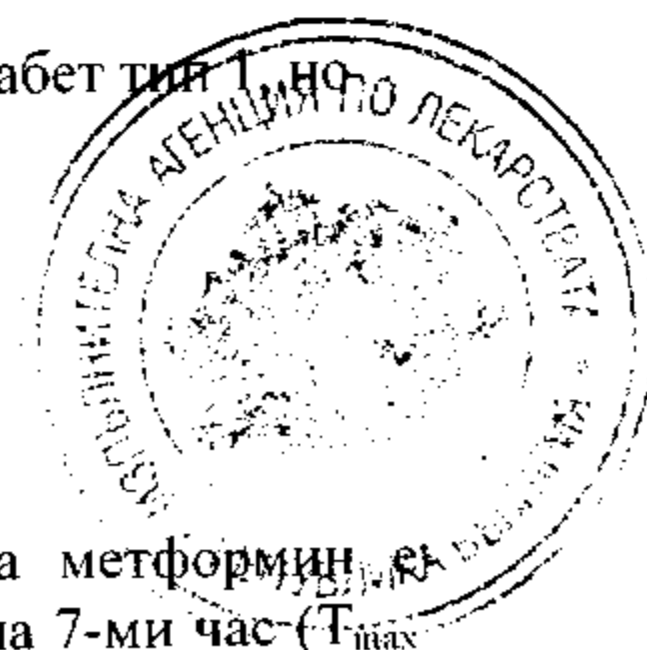
Не са наблюдавани клинични ползи при комбиниране на метформин със сулфанилурейя, прилаган като втора линия на лечение.

Комбинацията на метформин и инсулин е прилагана при избрани пациенти с диабет тип 2, 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-ми 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 не се повишават пропорционално на приложената доза. AUC след единична перорална доза от 2000 mg на метформин таблетка с удължено освобождаване е с подобни стойности като при приложение на 1000 mg метформин таблетки с незабавно освобождаване два пъти дневно.

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 формулацията 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 плазмения 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 (вж. 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**

4 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 на пазара.

## **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**

Рег. № 20180183

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

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2023

