

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Неоформин XR 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Neoformin XR 500 mg prolonged-release tablets

Неоформин XR 750 mg таблетки с удължено освобождаване
Neoformin XR 750 mg prolonged-release tablets

Неоформин XR 1000 mg таблетки с удължено освобождаване
Neoformin XR 1000 mg prolonged-release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20240094/95/96
Разрешение №	65340-2, 22-04-2024
BG/MA/MP -	
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Неоформин XR 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 500 mg метформинов хидрохлорид, (*metformin hydrochloride*), който съответства на 390 mg метформин (*metformin*).

Неоформин XR 750 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 750 mg метформинов хидрохлорид, (*metformin hydrochloride*), който съответства на 585 mg метформин (*metformin*).

Неоформин XR 1000 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка с удължено освобождаване съдържа 1000 mg метформинов хидрохлорид, (*metformin hydrochloride*), който съответства на 780 mg метформин (*metformin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Неоформин XR 500 mg таблетки с удължено освобождаване
Бели, до почти бели, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване гладки от двете страни, с размери 15,00 x 8,5 mm.

Неоформин XR 750 mg таблетки с удължено освобождаване
Бели, до почти бели, с форма на капсула, двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване гладки от двете страни, с размери 19,1 x 9,3 mm.

Неоформин XR 1000 mg таблетки с удължено освобождаване
Бели, до почти бели, продълговати, двойно изпъкнали таблетки с удължено освобождаване с делителна черта от едната страна и гладки от другата страна, с размери 20,4 mm x 9,7 mm,
Делителната черта на Неоформин XR 1000 mg не е предназначена за разделяне на 2 равни дози

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 Неоформин 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. При възрастни, Неоформин XR могат да се прилагат 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 (КлКр ≥ 90 ml/мин)

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 метформинов хидрохлорид 500 mg веднъж дневно, приеман 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 метформинов хидрохлорид (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 метформинов хидрохлорид 500 mg 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 гастро интестиналната толерантност. Препоръчителната максимална дневна доза е метформинов хидрохлорид 2000 mg 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 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 Неоформин XR трябва да бъде еквивалентна на дневната доза таблетки метформин. При пациенти третирани с метформин в дози по-високи от 2000 mg дневно, не се препоръчва преминаването към терапия с Неоформин XR.
- Ако се предвижда преминаване от друг перорален антидиабетен продукт предишното хипогликемично лечение трябва да бъде преустановено и да се замести метформин в дозата, посочена по-горе.



Комбинация с инсулин

Метформинов хидрохлорид и инсулин могат да бъдат използвани като комбинирана терапия за постигане на по-добър контрол на кръвната захар.

Обичайната начална доза метформинов хидрохлорид е 500 mg веднъж дневно, докато дозата на инсулин се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

Пациенти в старческа възраст

Поради потенциално влошената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст, дозата на метформинов хидрохлорид трябва да се адаптира в зависимост от функцията на бъбреците, която редовно трябва да се контролира (вж. точка 4.4).

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

Пациенти с 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 ²	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 (вж. точка 4.4) трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започване 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, Неоформин XR не трябва да бъде използван при деца.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество метформинов хидрохлорид 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 ($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$);
- Остри състояния, застрашаващи да променят функцията на бъбреците, 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 (вж. 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 (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 (вж. 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 йод-съдържащи контрастни вещества може да доведе до контраст-



индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Приемът на метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови преди или по време на процедурата по образна диагностика и не трябва да се възобновява до 48 часа след това, при условие, че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна (вж. точки 4.2 и 4.3).

Операции

Приемът на метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови 48 часа преди всяка планова операция, налагаща обща, спинална или перидурална 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 редовно разпределение на приема на въглехидрати през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат 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 противопоказано и подходящо коригиращо лечение за дефицит на витамин В₁₂ е осигурено, в съответствие с настоящите клинични ръководства.
- Метформин, приеман самостоятелно, не е причина за хипогликемия, но се изисква внимание при приема му в комбинация с инсулин или други перорални антидиабетни продукти (напр. сулфанилурейни 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.

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 следните случаи:

- гладуване;
- недोхранване;
- чернодробна недостатъчност.

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

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 (вж. 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 селективно инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотенини) II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започване или употреба на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност, като глюкокортикостероиди (за 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, вандстаниб, 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

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 бременността. Има ограничени и неубедителни доказателства за ефекта на метформин върху дългосрочния резултат по отношение на теглото при деца, изложени вътреутробно, 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

Монотерапията с метформинов хидрохлорид не причинява хипогликемия и поради тази причина не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, пациентите трябва да са предупреждени за риска от появата на хипогликемия при комбиниран прием 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 метформин хидрохлорид 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 метформинов хидрохлорид могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции, като честотата им е определена както следва: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1000, <1/100); редки (>1/10 000, <1/1000); много редки (<1/10 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: намаляване/дефицит на Витамин В₁₂ (вж. точка 4.4).

Много редки: лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).

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. Тези нежелани реакции се появяват най-често в началото на лечението и отзвучават спонтанно в повечето случаи. Постепенното увеличаване на дозата може също 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.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава дори при дози метформинов хидрохлорид, достигащи 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза.

Значително предозиране на метформинов хидрохлорид или съпътстващи рискове 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 кръвната захар, бигваниди.

АТС код: A10BA02

Метформинов хидрохлорид е бигванид с антихипергликемични ефекти, който намалява базалната, както и постпрандиалната плазмена глюкоза. Лекарственият продукт не стимулира секрецията на инсулин, затова не предизвиква хипогликемия.

Механизъм на действие

Метформин хидрохлорид може да действа чрез три механизма:

- (1) намалява чернодробната продукция на глюкоза чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- (2) в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобряване на периферното усвояване и усвояване на глюкоза;
- (3) чрез забавяне на абсорбцията на глюкоза 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.

При хора, независимо от действието му върху гликемията, метформинов хидрохлорид има благоприятен ефект върху липидния метаболизъм. Това е показано в терапевтични дози в контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин хидрохлорид намалява общия холестерол, LDL холестерола и нивата на триглицеридите.

Клинична ефикасност и безопасност

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/m² (>22 kg/m² за Азиато-американци), и нарушена глюкозна толерантност плюс измерена на гладно плазмена глюкоза 95 -125 mg/dl (или <125 mg/dl за Американско-индианци). Пациентите са третирани или с интензивна промяна на начина на живот, или с дозировка метформин от 2x850 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±10,7 години, 106,5±8,3 mg/dl измерена на гладно плазмена глюкоза, 164,6±17,0 mg/dl плазмена глюкоза 2 часа след перорален глюкозен прием, и 34,0±6,7 kg/m² 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/m², базови стойности на глюкоза 2 часа след перорален прием 9,6-11,0 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 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 за 15-та 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. Намаляването 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) е установило дългосрочната полза от интензивен контрол върху кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите за пациентите с наднормено тегло, лекувани с метформинов хидрохлорид след неуспешно проведена диета като единствена мярка, са показали:

- значително намаление на абсолютния риск от усложнения, свързани с диабета в групата на метформинов хидрохлорид (29,8 случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43,3 случая/1000 пациент-години), $p=0,0023$ в сравнение с групите, приемащи суфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия (40,1 случая /1000 пациент-години), $p=0,0034$;
- значително намаление на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабета: метформинов хидрохлорид 7,5 случая/1000 пациент-години, в сравнение с пациенти само на диета 12,7 случая/1000 пациент-години, $p=0,017$;
- значително намаление на абсолютния риск от обща смъртност: метформинов хидрохлорид 13,5 случая/1000 пациент-години, в сравнение с пациенти само на диета 20,6 случая/ 1000 пациент-години ($p=0,011$), и в сравнение с групите, приемащи суфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия 18,9 случая/1000 пациент-години ($p=0,021$);
- значително намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформинов хидрохлорид 11 случая/1000 пациент-години, в сравнение с пациенти само на диета 18 случая/1000 пациент-години ($p=0,01$).

Не са наблюдавани клинични ползи при комбиниране на сулфанилурейни лекарствени средства с метформин хидрохлорид, прилаган като втора линия на лечение.

Комбинацията на метформин хидрохлорид и инсулин при диабет тип 1 е била прилагана на определен брой пациенти, но клиничната полза от тази комбинация 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 незначително. Метформинов хидрохлорид прониква 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 (V_d) варира в рамките на 63-276 l.

Метаболизъм

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

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформинов хидрохлорид е >400 ml/min, показвайки че метформинов хидрохлорид се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. След перорална доза, крайният полуживот на елиминиране е приблизително 6 часа и половина.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс се намалява пропорционално на този на креатинина и затова полуживотът на елиминиране е удължен, което води до повишени нива на метформин хидрохлорид 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

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Стеаринова киселина

Шеллак

Повидон (К-30)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Изопропилов алкохол

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 6000



Пропиленгликол
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Неоформин XR 500 mg: Al/PVC/PVDC блистер x 60 таблетки и опаковка за таблетки от HDPE x 60.
Неоформин XR 750 mg: Al/PVC/PVDC блистер x 60 таблетки. Неоформин XR 1000 mg:
Al/PVC/PVDC блистер x 60 таблетки. Таблетките са опаковани в прозрачни блистери от
PVC/PVdC/Алуминий или в опаковка за таблетки от HDPE с бяла капачка на винт от PP
със защитен пръстен.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нео Балканика ЕООД
ул. Земяне 35
София 1618
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Неоформин XR 500 mg: Рег.№
Неоформин XR 750 mg: Рег.№
Неоформин XR 1000 mg: Рег.№

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

Дата на първо разрешаване:
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2024

