

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Меглюкон XR 500 mg таблетки с удължено освобождаване

Меглюкон XR 750 mg таблетки с удължено освобождаване

Меглюкон XR 1000 mg таблетки с удължено освобождаване

Meglucon XR 500 mg prolonged release tablets

Meglucon XR 750 mg prolonged release tablets

Meglucon XR 1000 mg prolonged release tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20200123/74/75
Разрешение №	B6/MAMb-51870-2
Одобрение №	06.10.2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), еквивалентни на 390 mg метформин.

Всяка таблетка съдържа 750 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), еквивалентни на 585 mg метформин.

Всяка таблетка съдържа 1000mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), еквивалентни на 780 mg метформин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

Почти бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, гладки от двете страни.

Приблизителен размер - 15 mm x 8,5 mm.

Почти бели, с форма на капсула, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, гладки от двете страни.

Приблизителен размер – 19,1 mm x 9,3 mm.

Почти бели, овални, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна и гладки от другата страна.

Приблизителен размер – 20,4 mm x 9,7 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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



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

- Обичайната начална доза е една таблетка от Меглюкон XR 500 mg веднъж дневно, по време на хранене вечер.
- 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 стомашно-чревната поносимост. Максималната препоръчителна доза е 2000 mg дневно.
- Повишаването на дозата трябва да става с 500 mg на всеки 10-15 дни, но не повече от 2000 mg веднъж дневно, по време на хранене, вечер. Ако не се постигне адекватен гликемичен контрол, пациентите могат да преминат към стандартните таблетки метформин до максимална доза от 3000 mg.
- При пациенти, които вече са лекувани с метформин таблетки, първоначалната доза Меглюкон XR трябва да бъде еквивалентна на дневната доза таблетки метформин с незабавно освобождаване. При пациенти, лекувани с метформин в дози по-високи от 2000 mg дневно, не се препоръчва преминаването към терапия с Меглюкон XR.
- Ако се предвижда преминаване от друг перорален антидиабетен продукт, предишният продукт трябва да бъде преустановен и да се започне с Меглюкон XR в дозата, посочена по-горе.
- Меглюкон XR 750 mg и Меглюкон XR 1000 mg са предназначени за пациенти, които вече са лекувани с таблетки метформин (с удължено или с незабавно освобождаване).
- Дозата на Меглюкон XR 750 mg или Меглюкон XR 1000 mg трябва да бъде еквивалентна на дневната доза таблетки метформин (с удължено или незабавно освобождаване), съответно до максимална доза от 1500 mg или 2000 mg, приемана по време на хранене вечер.

Комбинация с инсулин

Метформин и инсулин може да се използват в комбинирана терапия за постигане на по-добър гликемичен контрол. Обичайната начална доза на Меглюкон XR е една таблетка от 500 mg веднъж дневно по време на хранене вечер, докато дозата на инсулин се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

При пациенти, които вече са лекувани с комбинирана терапия с метформин и инсулин, дозата на Меглюкон XR 750 mg или Меглюкон XR 1000 mg трябва да бъде еквивалентна на дневната доза таблетки метформин, съответно до максимум 1500 mg или 2000 mg, приемана по време на хранене вечер, докато дозата на инсулин 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. Поради това е необходимо тя да бъде редовно контролирана (вж. точка 4.4).

Ползата от намаляване на риска или забавяне развитието на захарен диабет тип 2 не е оценявана при пациенти на възраст 75 години и повече (вж. точка 5.1), поради което започване на терапия 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 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.

GFR мл/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 (вж. точка 4.4) трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин. Началната доза е най-много половината от максималната доза.
30-44	1000 mg	
<30	-	Метформин е противопоказан.

Педиатрична популация

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

Монотерапия (предиабет)

Обичайната доза е 1000 mg до 1500 mg метформин хидрохлорид веднъж дневно, по време на хранене вечер. С редовни измервания на кръвната захар и оценка на рисковите фактори лекарят преценява дали трябва да продължи лечението.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към метформин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза).
- Диабетна прекома.
- Тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30 \text{ mL/мин}$).
- Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок.
- Заболявания, които може да причинят тъканна хипоксия (особено остри заболявания или влошаване на хронични заболявания), като:
 - декомпенсирана сърдечна недостатъчност,
 - респираторна недостатъчност,
 - наскоро преживян миокарден инфаркт,
 - шок.
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.

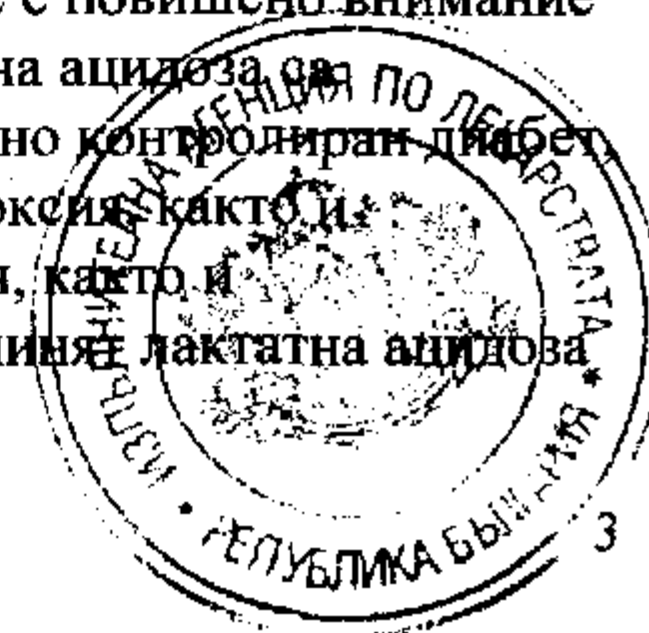
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза:

Лактатната ацидоза, 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), приемът на метформин трябва временно да се спре и се препоръчва консултиране 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 контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, 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 тези, които се грижат за тях, 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 GFR<30 ml/мин и трябва да бъде временно спрял при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вж. точка 4.3.

Сърдечна функция

Пациентите със сърдечна недостатъчност са с повишен риск от хипоксия и бъбречна недостатъчност. При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, метформин може да се употребява при редовно мониториране на сърдечната и бъбречната функция. При пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност, метформин е противопоказан (виж точка 4.3).

Старческа възраст

Поради ограничени данни за терапевтична ефикасност относно намаляването на риска или забавяне развитието на захарен диабет тип 2 при пациенти на възраст 75 години и повече, при тези пациенти не се препоръчва започване 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, вж. точки 4.2 и 4.5.

Хирургична 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 и други перорални антидиабетни средства (напр. сулфанилурейни продукти и меглитиниди).

Могат да бъдат наблюдавани части от обвивката на таблетката в 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 едновременна употреба

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случай на гладуване, недохранване 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, 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, напр. 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. глюкокортикоиди (за системно и локално приложение) и симпатикомиметици).

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 друг лекарствен продукт, както и при спирането му.

Органични транспортери на катиони (ОСТ)

Метформин е субстрат и на двата транспортера ОСТ1 и ОСТ2.

Едновременното приложение на метформин с:

- инхибитори на ОСТ1 (като верапамил) могат да намалят ефекта на метформин
- индуктори на ОСТ1 (като рифампицин) могат да увеличат гастроинтестиналната абсорбция и ефекта на метформин
- инхибитори на ОСТ2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могат да понижат елиминирането на метформин чрез бъбреците и така да доведат до увеличение на плазмените концентрации на метформин
- инхибитори на ОСТ1 и ОСТ2 (като кризотиниб, олапариб) могат да променят ефекта и бъбречното елиминиране на метформин

Поради тази причина се препоръчва повишено внимание, особено при пациенти с бъбречно увреждане, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с метформин, тъй като плазмените концентрации на метформин могат да се повишат. При необходимост може да се обмисли коригиране на дозата на метформин, тъй като ОСТ инхибиторите/индукторите могат да променят ефикасността на метформин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

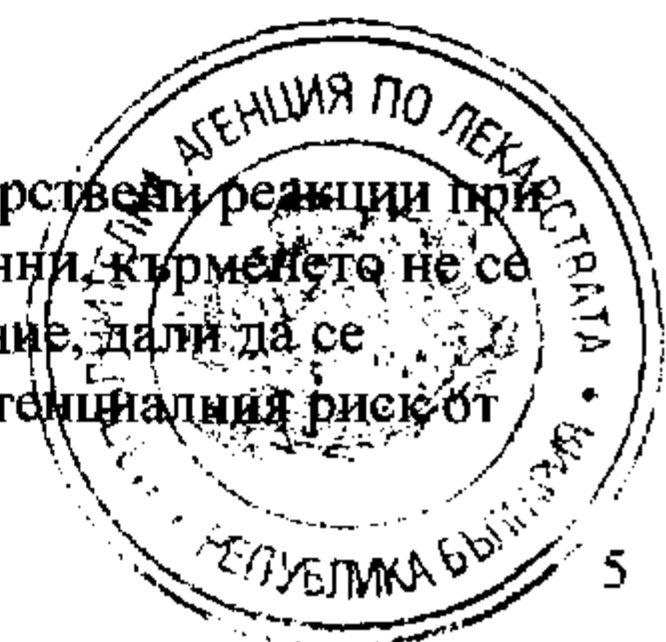
По време на бременност неконтролираният диабет (гестационен или постоянен) се свързва с повишен риск от вродени аномалии или перинатална смъртност.

Ограничените данни за употребата на метформин при бременни жени не показват повишен риск от вродени аномалии. Проучванията при животни не показват увреждащи ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждане или постнатално развитие (вж. точка 5.3).

В случай на планиране на бременност и по време на бременност се препоръчва за влошения гликемичен контрол и лечението на диабет да не се използва метформин. При диабет се препоръчва да се използва инсулин за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близко до нормалното, за намаляване на риска от малформации на плода.

Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при новородени/кърмачета. Въпреки това, 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/дневно, което е почти три пъти повече от максималната препоръчвана 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 или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, 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 постмаркетингови проучвания и в контролирани клинични изпитвания, съобщаваните нежелани реакции при пациенти, лекувани с метформин с удължено освобождаване са сходни по вид и тежест със съобщаваните при пациенти, лекувани с метформин 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. При прием на Меглюкон XR могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции.

Честотата им се определя както следва: много чести: $>1/10$; чести $\geq 1/100$, $<1/10$; нечести $\geq 1/1000$, $<1/100$; редки $\geq 1/10\,000$, $<1/1000$; много редки $<1/10\,000$.

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки:

- Лактатна ацидоза (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).
- Намалена абсорбция на витамин B12 и намаляване на серумните нива по време на продължително лечение с метформин. Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациента 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. Тези нежелани реакции се появяват най-често в началото на терапията и отминават спонтанно в повечето случаи. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Хепатобилиарни нарушения

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 еритем, 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

Не се наблюдава хипогликемия дори при дози на метформин до 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза. Значително предозиране или съпътстващи рискови фактори при метформин могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективното лечение е отстраняването на лактата и метформин чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, понижаващи кръвната глюкоза, с изключение на инсулини. Бигваниди, АТС код: A10BA02

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, намаляващи базалната и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция и затова не предизвиква хипогликемия.

Механизъм на действие

Метформин може да действа чрез 3 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
- и забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген, като въздейства върху гликоген синтезата.

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

Фармакодинамични ефекти

В клинични изпитвания основният негликемичен ефект на метформин е стабилно тегло или умерена загуба на тегло.

Метформин с незабавно освобождаване 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 с незабавно освобождаване намалява нивата на общия холестерол, LDL-холестерол и триглицеридите. Подобно действие не е наблюдавано при лекарствени форми с удължено освобождаване, вероятно поради вечерния прием, като могат да се повишат нивата на триглицеридите.

Клинична ефикасност

Намаляване на риска или забавяне развитието на захарен диабет тип 2

Програмата за превенция на захарен диабет (*Diabetes Prevention Program (DPP)*) е многоцентрово, рандомизирано, контролирано клинично изпитване при възрастни, отеняване



ефикасността на започване на интензивен начин на живот спрямо употребата на метформин за предотвратяване или забавяне на развитието на захарен диабет тип 2. Критериите за включване са: възраст ≥ 25 години, ИТМ $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 22 \text{ kg/m}^2$ 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 американо-индианци). Пациентите са третирани или с интензивна промяна на начина на живот, или с дозировка метформин $2 \times 850 \text{ mg}$ и стандартна промяна на начина на живот, или с плацебо и стандартна промяна на начина на живот.

Средните базови стойности на пациентите в DPP ($n=3234$ за 2,8 години) са били: $50,6 \pm 10,7$ години, $106,5 \pm 8,3 \text{ mg/dl}$ измерена на гладно плазмена глюкоза, $164,6 \pm 17,0 \text{ mg/dl}$ плазмена глюкоза два часа след перорален глюкозен прием, и $34,0 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ ИТМ. Интензивният начин на живот, както и метформин, значително са намалили риска от развитието на явен захарен диабет, в сравнение с плацебо, съответно 58% (95% ДИ 48-66%) и 31% (95% ДИ 17-43%). При по-възрастни 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 ИТМ равно или над 35 kg/m^2 , а базов HbA_{1c} равно или над 6,0%, или с анамнеза на гестационен диабет.

За предотвратяване 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 годишна е 62% в групата на плацебо, 56% в групата на метформин и 55% в групата, водеща интензивен начин на живот. Средно, случаите на диабет са съответно 7,0, 5,7 и 5,2 случая на 100 пациент-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% ДИ 0,72–0,93; $p=0,001$) за групата на метформин и 27% (HR 0,73, 95% ДИ 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 диабет, по време на DPP/DPPOS, превалентността на цялостния микроваскуларен резултат е била с 28% по-ниска в сравнение с участниците, развили диабет (стойност на риска 0,72, 95% ДИ 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 HbA_{1c} .

Публикуваните рискови фактори за диабет тип 2 включват: азиатска и цветнокожа етническа група, възраст над 40 години, дислипидемия, хипертония, затлъстяване или наднормено тегло, възраст, първа степен на фамилна обремененост с диабет, анамнеза с гестационен захарен диабет и поликистозен овариален синдром (PCOS).

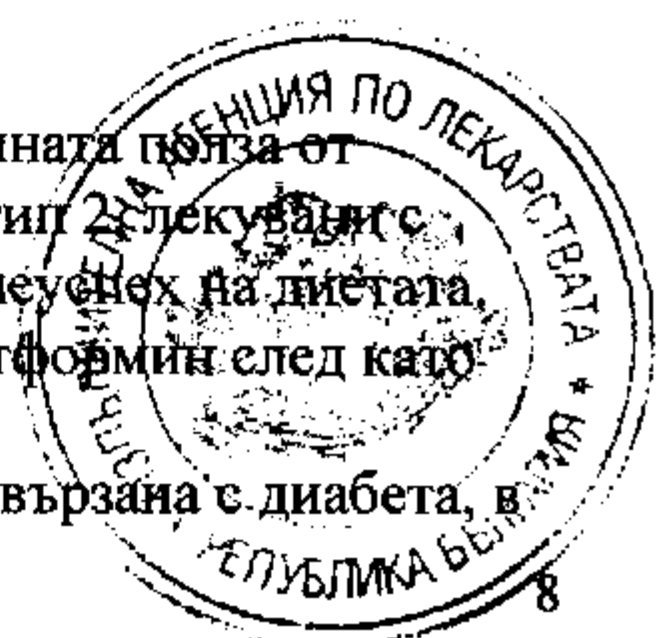
Трябва да бъдат взети предвид актуалните национални ръководства за дефиниране на преддиабет.

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

Лечение на захарен диабет тип 2

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) потвърждава дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2, лекувани с метформин с незабавно освобождаване като терапия от първа линия след неуспех на диетата. Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след като без успех е приложена само диета, показват:

- значително намаляване на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързана с диабета, в



групата на метформин (29,8 случая/1000 пациент-години) сравнено с групата пациенти само на диета (43,3 случая/1000 пациент-години), $p=0,0023$ и сравнено с групите на сулфанилурейни лекарствени продукти и инсулин монотерапия (40,1 случая/1000 пациент-години), $p=0,0034$;

- значително намаляване на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабета: метформин 7,5 случая/1000 пациент-години сравнено само на диета 12,7 случая/1000 пациент-години, $p=0,017$;
- значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 случая/1000 пациент-години сравнено само на диета 20,6 случая/1000 пациент-години ($p=0,011$) и сравнено с групата на сулфанилурейни продукти и инсулин монотерапия 18,9 случая/1000 пациент-години ($p=0,021$);
- значително намаляване на абсолютния риск от 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 сулфанилурейни продукти, прилагани като втори избор на лечение.

Комбинацията от метформин и инсулин е прилагана при подбрани 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 формите с незабавно освобождаване, C_{max} и AUC не се повишават пропорционално на приложената доза. AUC след единична перорално приета доза от 2000 mg метформин таблетки с удължено освобождаване е с подобни стойности след приема 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}).

Средната абсорбция на метформин при формата с удължено освобождаване почти не се променя от състава на храната.

Не се наблюдава натрупване след многократно приложение на до 2000 mg метформин под формата на таблетки с удължено освобождаване.

След еднократно перорално приложение на 1500 mg от метформин SR 750 mg, средната максимална плазмена концентрация от 1193 ng/ml се постига за средно време 5 часа и в диапазон от 4 до 12 часа.

Демонстрирано е, че метформин SR 750 mg е биеквивалентен на метформин SR 500 mg при доза 1500 mg по отношение на C_{max} и AUC при здрави лица след хранене и на гладно.

След еднократно перорално приложение на една таблетка метформин SR 1000 mg след хранене на, средната максимална плазмена концентрация от 1214 ng/ml се постига за средно време 5 часа (с диапазон от 4 до 10 часа).

Наблюдавано е, че метформин SR 1000 mg е биеквивалентен на метформин SR 500 mg при доза 1000 mg по отношение на C_{max} и AUC при здрави лица след хранене и на гладно.

Когато таблетката с удължено освобождаване от 1000 mg се приема след хранене, AUC се повишава със 77% (C_{max} се повишава с 26%, а T_{max} е леко удължено с около 1 час).

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите.

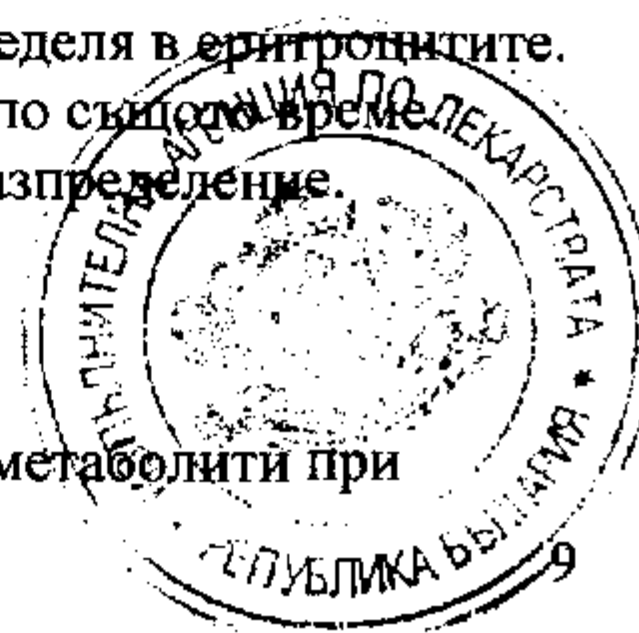
Пикът в кръвта е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време.

Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение.

Средният Vd е в рамките между 63-276 L.

Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при



хората.

Елиминиране

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

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

Характеристики на специални групи пациенти

Бъбречно нарушение

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, спрямо пациенти с нормална бъбречна функция. Поради това, адаптирането на дозата трябва да се прави според клиничната ефикасност/поносимост (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък с помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Стеаринова киселина

Шеллак

Повидон (Kollidon 30)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Покритие:

Хипромелоза

Хидроксипропилцелулоза

Титанов диоксид

Пропиленгликол

Макрогол 6000

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



Блистер от PVC/PVDC // алуминий

Видове опаковки: 28, 30, 56, 60, 90, 100 и 120 таблетки в блистер.

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

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

08/2020

