

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Glucophage 850 mg, филмирана таблетка  
Глюкофаж 850 мг, филмирана таблетка

### 2. Качествен и количествен състав

Една таблетка съдържа 850 mg metformin hydrochloride,  
еквивалентен на 662.90 mg metformin base  
За помощни вещества виж т. 6.1

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки  
Бели, овални, конвексни филмирани таблетки.

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

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

- GLUCOPHAGE 850 mg филмирани таблетки може да се прилагат при възрастни като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца над 10 години и юноши, GLUCOPHAGE 850 mg филмирани таблетки може да се прилагат като моно терапия или в комбинация с инсулин.


Установено е намаление на усложненията, свързани с диабета, при пациенти с наднормено тегло с диабет тип 2, лекувани с metformin като първи избор на лечение след неуспешна диета. (виж. 5.1 Фармакодинамични свойства)

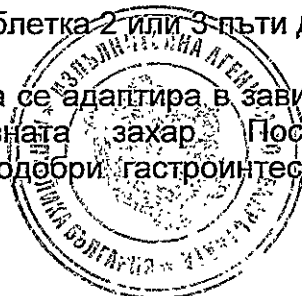
#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

##### Възрастни

*Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни средства:*

- Обичайната начална доза е една таблетка 2 или 3 пъти дневно, по време или в края на храненето.  
След 10 до 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13324/13.06.06 г.	
698/06.06.06	



Препоръчаната максимална дневна доза metformin е 3 грама.

- Ако се предвижда замяна на друг перорален антидиабетен продукт, предното хипогликемично лечение трябва да бъде преустановено и да се замести с metformin в дозировката, показана по-горе.

#### *Комбинация с инсулин:*

Metformin и инсулин могат да се използват в комбинирана терапия, за да се постигне по-добър контрол на кръвната захар.

Обичайната начална доза metformin е една таблетка 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

#### **Пациенти в напреднала възраст**

Поради възможността от намалена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст, дозата на metformin трябва да се уточнява в зависимост от бъбречната функция, която редовно трябва да се контролира. (виж т.4.4 – Специални предупреждения и специални мерки при употреба).

#### **Деца и юноши**

Като монотерапия или в комбинация с инсулин.

- GLUCOPHAGE 850 mg филмирани таблетки може да се използват при деца над 10 години и юноши.
- Обичайната начална доза е една таблетка от 500 mg или 850 mg на ден, която се приема по време или в края на храненето.
- След 10 до 15 дни дозата трябва да се уточни в зависимост от нивото на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност. Предложената максимална дневна доза metformin е 2 грама, разделени на два или три приема.

#### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към metformin hydrochloride или към някое от помощните вещества
- Диабетна кетоацидоза, диабетна пре-кома
- Бъбречна недостатъчност или нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 60ml/min)
- Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като:
  - дехидратация,
  - тежка инфекция,



- шок,
- втресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни средства (виж т.4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба)
- Остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като:
  - сърдечна или респираторна недостатъчност,
  - наскоро прекаран миокарден инфаркт,
  - шок.
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- Кърмене

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### **Лактатна ацидоза:**

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно метаболитно усложнение (висока смъртност при липса на своевременно лечение), което може да се появи поради акумулирането на metformin. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с metformin, се срещат главно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза могат и трябва да се намаляват чрез оценка и на други, свързани рискови фактори, като неподходящо лекуван диабет, кетоза, продължително гладуване, алкохолизъм, чернодробна недостатъчност и всякакво състояние, свързано с хипоксия.

##### **Диагноза:**

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнеа, абдоминална болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни находки са ниско рН на кръвта, плазмени нива на млечна киселина над 5 mmol/l, повишена анионна празнина и съотношение лактат/пируват. При съмнения за метаболитна ацидоза, приложението на metformin трябва да се преустанови и пациентът да се хоспитализира незабавно (виж т.4.9 - Предозиране).

##### **Бъбречна функция:**

Тъй като metformin се екскретира чрез бъбреците, нивата на серумния креатинин трябва да се определят преди започване на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция,
- поне два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горна граница на нормата, както и при пациенти в напреднала възраст



Влошаването на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст е често и асимптоматично. Специално внимание трябва да се обърне когато съществува опасност от нарушаване на бъбречната функция, например когато се започва антихипертензивна терапия или диуретична терапия, както и в началото на лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (NSAID).

### **Приложение на йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства**

Тъй като интравенозното приложение на йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства за диагностични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приложението на metformin трябва да се спре преди или по време на теста и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това и то само при потвърдена след изследване нормална бъбречна функция (виж т.4.5).

### **Хирургични процедури**

Лечението с metformin hydrochloride трябва да бъде преустановено 48 часа преди всяка операция с обща анестезия и обикновено не трябва да се възобновява по-рано от 48 часа след това.

### **Деца и юноши**

Преди започване на лечение с metformin трябва да бъде потвърдена диагнозата за диабет тип 2.

Проведените контролирани клинични изследвания в продължение на една година не са установили влияние на metformin върху растежа и пубертета, но засега няма по-продължителни наблюдения в тази област. Затова се препоръчва внимателно проследяване ефектите на metformin, по-специално при лечение на деца в предпубертетна възраст.

### **Деца между 10 и 12 години**

В контролираните клинични изследвания за деца и юноши са били включени само 15 пациента. Въпреки че ефикасността и безопасността на metformin при деца под 12 годишна възраст не са по-различни от тези при по-големи деца, се препоръчва особено внимание при предписването на metformin на деца между 10 и 12 годишна възраст.

### **Други предупреждения**

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си, с редовно разпределение на въглехидратния прием по време на деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да спазват нискокалоричната си диета.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно.



- Metformin, прилаган самостоятелно, никога не предизвиква хипогликемия. Въпреки това трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин или сулфанилуреинни продукти.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

##### **Непрепоръчителни комбинации**

###### **+ Алкохол**

Повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация, особено в случаи на:

- гладуване или недोхранване;
- чернодробна недостатъчност.

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

###### **+ Йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства**

Интравенозното приложение на йод-съдържащи рентгеноконтрастни средства може да доведе до бъбречна недостатъчност и като резултат до акумулиране на metformin и риск от лактатна ацидоза.

Metformin трябва да се спре преди или по време на теста и да не се възобновява 48 часа след това, и то само след като се установи, че бъбречната функция е нормална (виж т.4.4).

##### **Комбинации, изискващи предпазни мерки**

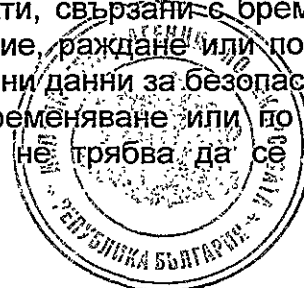
**Глюкокортикостероиди (системно и локално приложение), бета-2 агонисти и диуретици** имат вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде предупреден и нивото на кръвната захар да се наблюдава по-често, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, да се адаптира дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с другото средство и след неговото спиране.

**АСЕ инхибиторите** могат да намалят нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, да се адаптира дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с другото средство и след неговото спиране.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Досега не са налични съответни епидемиологични данни. Опитите с животни не показват увреждащи ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждане или постнатално развитие (виж също т.5.3 – Предклинични данни за безопасност).

В случай на планирано бъдещо забременяване или по време на бременност, при лечение на диабет не трябва да се използва



metformin. Трябва да се прилага инсулин за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близко до нормалното, за да се намали до минимум риска от малформации на плода, свързани с патологичните нива на кръвната захар.

Metformin се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Сходни данни не са налични при жени. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре metformin, като се има предвид важноста на това лечение за майката.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

GLUCOPHAGE 850 mg, като монотерапия, не води до хипогликемия и затова няма влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

За разлика от това, пациентите трябва да са предупредени за риска от появата на хипогликемия, когато metformin се използва в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти (сулфанилуридни, инсулин, репаглинид).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на лечение с metformin могат да се появят нежелани лекарствени реакции като честотата им се определя както следва: много чести: >1/10; чести:  $\geq 1/100$ , < 1/10; нечести:  $\geq 1/1000$ , < 1/100; редки:  $\geq 1/10000$ , < 1/1000; много редки: < 1/10000 и единични случаи.

##### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Много редки: Намалена абсорбция на витамин В<sub>12</sub> при намалени серумни нива по време на продължително лечение с metformin.

Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

Много редки: лактатна ацидоза (виж т.4.4 – Специални предупреждения и специални мерки при употреба).

##### **Нарушения на нервната система**

Чести: Нарушения на вкуса.

##### **Гастроинтестинални нарушения**

Много чести: стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит. Те се появяват най-често в началото на терапията и отминават спонтанно при повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми, е препоръчително metformin да се приема на 2 или 3 дневни дози по време или в края на храненето. Постепенното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.



## Нарушения на чернодробната и жлъчна функция

Единични случаи: Аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с metformin.

## Промени на кожата и подкожните тъкани

Много редки: Кожни реакции като еритема, пруритус, уртикария.

Нежеланите лекарствени реакции от публикации и постмаркетингови източници, както и от клиничните изпитвания на малка група деца, между 10 и 16 години, третирани в продължение на 1 година, са подобни на налюдаваните при възрастни по отношение на характера и тежестта им.

### 4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава дори при дози на metformin до 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза. Значителното предозиране на metformin и съпътстващите рискови фактори може да доведе до лактатна ацидоза.

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

## **5. Фармакологични данни**

### 5.1 Фармакодинамични свойства

ПЕРОРАЛНИ АНТИДИАБЕТНИ ПРОДУКТИ  
АТС код: A10BA02

Metformin е бигванид с антихипергликемични ефекти, намалявайки базалната и постпрандиалната кръвна захар. Не стимулира инсулиновата секреция, затова не предизвиква хипогликемия.

Metformin може да действа чрез три механизма:

- (1) Намаление на чернодробната глюкозна продукция чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата
- (2) в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното усвояване и приема на глюкоза,
- (3) чрез забавяне на глюкозната абсорбция в червата.

Metformin стимулира интрацелуларната синтеза на гликоген, като въздейства върху гликоген-синтаза.

Metformin повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни глюкозни преносители (GLUT).

Metformin има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм при хора, независимо от неговото действие върху гликемията. Това е



показано при терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: metformin намалява нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите.

#### **Клинична ефективност:**

Проспективното рандомизирано проучване (UKPDS) потвърди дълготрайната полза на интензивния контрол на кръвната захар при възрастни с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с metformin, след като без успех е приложена само диета, показват:

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета, в групата на metformin (29.8 случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43.4 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 на смъртността, свързана с диабета: metformin 7.5 случая/1000 пациент-години, само диета: 12.7 случая/1000 пациент-години,  $p=0.017$ .
- значително намаление на абсолютния риск от обща смъртност: metformin 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 от миокарден инфаркт: metformin 11 случая/1000 пациент-години, само диета 18 случая/1000 пациент-години,  $p=0.01$ .

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

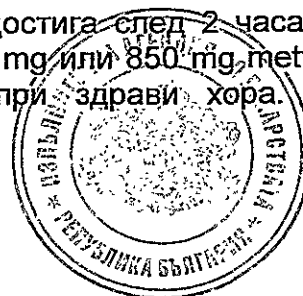
Комбинацията на metformin и инсулин е прилагана при избрани пациенти при тип 1 диабет, но клинична полза не е категорично установена.

Контролирани клинични проучвания с неголяма група деца, между 10 и 16 години, третирани в продължение на 1 година, са показали промени в нивото на кръвната захар, аналогични при възрастни пациенти.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция**

След перорална доза metformin,  $T_{max}$  се достига след 2 часа и 30 минути. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg metformin таблетка е приблизително 50 – 60% при здрави хора. След





перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20 – 30%.

След перорален прием, абсорбцията на metformin е наситена и непълна. Предполага се, че абсорбцията на metformin не е линейна. При обичайни дози и дозови схеми с metformin, стабилните плазмени концентрации се достигат от 24 до 48 час и по принцип са по-ниски от 1 µg/mL. При контролирани клинични проучвания максималните плазмени нива на metformin ( $C_{max}$ ), не достигат 4 µg/mL, дори и при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на metformin. След прием на доза от 850 mg се наблюдава 40% по-нисък пик на плазмената концентрация, 25% намаляване на AUC (площта под кривата) и 35 минутно удължаване на времето до пика на плазмената концентрация. Клиничните последиствия от намаляването на тези параметри остават неизяснени.

### Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Metformin прониква в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазменния пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение. Средният обем на разпределение е в рамките между 63 и 276 L.

### Метаболизъм

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

### Елиминиране

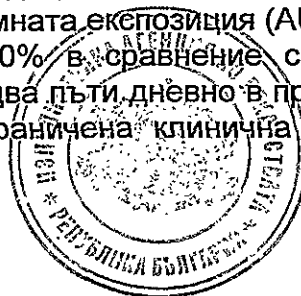
Бъбречният клирънс на metformin е > 400 mL/min, показвайки че metformin се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. След перорална доза, очевидно крайният елиминационен полуживот е приблизително 6.5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречния клирънс е намален в пропорция до тази на креатинина и затова елиминационният полуживот е удължен, което води до повишени нива на metformin в плазмата.

### При деца

Изследване при еднократна доза: фармакокинетичният профил при деца, получили еднократна доза от 500 mg, е подобен на този при здрави възрастни.

Резултати след многократно дозиране: всички данни са получени от едно изследване. След приложение на доза от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни на деца и юноши, максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и системната експозиция (AUC 0-t) са намалени съответно с 33% и 40% в сравнение с възрастни диабетици, получили дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тези резултати са с ограничена клинична значимост,



поради индивидуалното приспособяване на дозите в зависимост от нивото на кръвната захар.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за употребата на metformin при хора, основаващи се на конвенционални проучвания върху фармакологичната безопасност, токсичност след многократно дозиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност върху репродуктивността.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1 Списък на помощните вещества и техните количества**

Polyvidone K30	34.0 mg
Magnesium stearate	8.5 mg
Hypromellose	6.8 mg
Purified water	q.s.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма

### **6.3 Срок на годност**

Пет години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални мерки за съхранение

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/ Al блистери  
Опаковка по 30 и 100 таблетки.

### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални изисквания

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

**MERCK SANTE SAS**  
37, rue Saint Romain  
69379 LYON CEDEX 08  
FRANCE



8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешаване за употреба

10. Дата на актуализация на текста

април 2005 г.

