

## Кратка характеристика на продукта

ОПРЕДЕЛЕНИЕ:  
ДАТА... 18.03.09...

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Glucophage 1000 mg филмирани таблетки  
Глюкофаж 1000 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 1000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride), еквивалентен на 780.00 mg метформин база (metformin base).  
За пълния списък на помощни вещества вижте т. 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, кръгли, конвексни филмирани таблетки с делителна черта от двете страни, на едната от които е отпечатано "1000".

Таблетката може да бъде разделена на две равни половини.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични 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.

- При възрастни, Глюкофаж 1000 mg филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца над 10 години и юноши, Глюкофаж 1000 mg филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

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

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Възрастни

*Монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни средства:*

Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид два или три пъти дневно, приеман по време или след хранене.

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.



При пациенти, приемащи висока доза метформинов хидрохлорид (от 2 до 3 g дневно) две филмирани таблетки Глюкофаж 500 mg може да се заменят с една филмирана таблетка Глюкофаж 1000 mg.

Допустимата максимална дневна доза метформинов хидрохлорид е 3 гр., разделени на три приема.

Ако се предвижда замяна на друг перорален антидиабетен продукт, предишното хипогликемично лечение трябва да бъде преустановено и да се замести с метформинов хидрохлорид в дозата, посочена по-горе.

#### *Комбинация с инсулин:*

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

Обичайната начална доза метформинов хидрохлорид е 500 mg или 850 mg 2 или 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 метформинов хидрохлорид трябва да се уточнява в зависимост от бъбречната функция, която редовно трябва да се контролира. (виж т.4.4).

#### Деца и юноши

##### *Монотерапия или в комбинация с инсулин*

- Глюкофаж 1000 mg филмирани таблетки може да се използва 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 след хранене.

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. Препоръчаната максимална дневна доза метформинов хидрохлорид е 2 g/дневно, разделени на два или три приема.

#### **4.3 Противопоказания**

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



- вътресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни средства (виж т.4.4).
- 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 липсата на своевременно лечение), което може да се появи поради акумулирането на метформин. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с метформин, 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 лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прием на голямо количество алкохол, чернодробна недостатъчност и всякакво състояние, свързано с хипоксия.

##### *Диагноза:*

Трябва да се има предвид риска от лактатна ацидоза при неспецифични симптоми като мускулни спазми с храносмилателни смущения като стомашна болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, 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 метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови и пациентът да се хоспитализира незабавно (виж т.4.9).

##### Бъбречна функция:

Тъй като метформинов хидрохлорид 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.

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



#### Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества:

Тъй като интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни вещества за диагностични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приложението на метформинов хидрохлорид 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 метформинов хидрохлорид трябва да бъде преустановено 48 часа преди всяка операция с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да бъде възстановено не по-рано от 48 часа след операцията или възстановяване на пероралното хранене и то само след установяване на нормална бъбречна функция.

#### Деца и юноши:

Преди започване на лечение с метформинов хидрохлорид, трябва да бъде потвърдена диагнозата за диабет тип 2.

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

#### *Деца между 10 и 12 години:*

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

#### 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.
- Метформинов хидрохлорид, прилаган самостоятелно, не предизвиква хипогликемия, но трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин или сулфанилурейни продукти.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**



## Непрепоръчителни комбинации

### *Алкохол:*

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

- гладуване или недохранване,
- чернодробна недостатъчност.

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

### *Йод-съдържащи контрастни вещества (виж т.4.4):*

Интраваскуларното приложение на йод-съдържащи контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до натрупване на метформинов хидрохлорид и повишен риск от лактатна ацидоза.

Приемът на метформинов хидрохлорид 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.

## 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, дозата на антидиабетните лекарствени продукти трябва да се адаптира по време на лечението с другото средство и след неговото спиране.

### *АСЕ инхибиторите*

могат да намалят нивата на кръвната захар. Затова може да е необходимо адаптиране на дозата на метформинов хидрохлорид по време, след започване на лечението с тези лекарствени продукти или след преустановяването им.

## **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 т.5.3).

В случай на планирано бъдещо забременяване или по време на бременност, за лечение на диабет не трябва да се използва метформинов хидрохлорид. 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.

Метформинов хидрохлорид се екскретира в млякото на кърмещи плъжове. Сходни данни не са налични при жени. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови



кърменето или да се спре метформинов хидрохлорид, като се има предвид важността на това лечение за майката.

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

Метформинов хидрохлорид, 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 метформинов хидрохлорид е се използва в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти (сулфанилурейни, инсулин, репаглинид).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с метформинов хидрохлорид могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции като честотата 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:  $< 1/10000$ , честота неизвестна (не могат да бъдат оценени от наличните данни).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

##### 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. Те се появяват най-често в началото на терапията и отминават спонтанно в повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми, е препоръчително метформинов хидрохлорид да се приема на 2 или 3 дневни дози по време или след хранене. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.

##### Промени на кожата и подкожните тъкани

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

##### Нарушения на метаболизма и храненето

*Много редки:* лактатна ацидоза (виж т.4.4)

Намалена абсорбция на витамин В<sub>12</sub> и намаляване на серумните нива по време на продължително лечение с метформинов хидрохлорид.

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

##### Нарушения на чернодробната и жлъчна функция



*Честота неизвестна:* Единични случаи на аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с метформин хидрохлорид.

Нежеланите лекарствени реакции от публикации и постмаркетингови източници, както и от контролирани клинични проучвания 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 метформин хидрохлорид до 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза.

Значителното предозиране на метформин хидрохлорид и съпътстващите рискови фактори могат да доведат до лактатна ацидоза.

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

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 чувствителността към инсулин, подобряване на периферния прием и усвояване на глюкозата,
- (3) чрез забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.

Метформин хидрохлорид стимулира интрацелуларния синтез на гликоген, като въздейства върху гликоген-синтазата.

Метформин хидрохлорид повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни преносители на глюкоза (GLUT), известни досега.

Метформин хидрохлорид 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 намалява нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите.

#### Клинична ефективност:

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 метформинов хидрохлорид след като без успех е приложена само диета, показват:

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви 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),  $p=0.0023$ , 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: метформинов хидрохлорид 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: метформинов хидрохлорид 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: метформинов хидрохлорид 11 случая/1000 пациент-години, само диета 18 случая/1000 пациент-години,  $p=0.01$ .

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

Комбинацията на метформинов хидрохлорид и инсулин е прилагана при избрани пациенти с диабет тип 1, 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 метформинов хидрохлорид,  $T_{max}$  се достига след 2 часа и 30 минути. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид таблетки е приблизително 50 – 60% при здрави хора. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20 – 30%.

След перорален прием, абсорбцията на метформинов хидрохлорид е наситена и непълна. Предполага се, че абсорбцията на метформинов хидрохлорид не е линейна. При препоръчаните дози и дозови схеми с metformin hydrochloride, стабилните плазмени концентрации се достигат от 24 до 48 часа и по принцип са по-ниски от 1 microgram/ml. При контролирани клинични изпитвания максималните плазмени нива на метформинов хидрохлорид ( $C_{max}$ ), не надвишават 4 micrograms/ml, дори и при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. 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 промяната на тези параметри остават неизяснени.





## Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Метформинов хидрохлорид 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

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

## Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформинов хидрохлорид е  $> 400 \text{ ml/min}$ , което показва че metformin hydrochloride 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 метформинов хидрохлорид в плазмата.

## При деца и юноши

Изследване при еднократна доза: фармакокинетичният профил при деца, получили еднократна доза от 500 mg метформинов хидрохлорид, 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 ( $C_{\text{max}}$ ) 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 определяне на дозите в зависимост от нивото на кръвната захар.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Таблетна сърцевина:	
Повидон К30/Povidone K30	40.0 mg
Магнезиев стеарат/Magnesium stearate	10.0 mg
Филмово покритие:	



Хипромелоза/Hypromellose  
Макрогол 400/Macrogol 400  
Макрогол 8000/Macrogol 8000

4.0 mg

## **6.2. Несъвместимости**

Няма

## **6.3 Срок на годност**

Три години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Без специални условия за съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

Опаковка от 20, 30, 50,60, 90, 100, 120, 180, 600 таблетки, опаковани в блистери (PVC/Al) или таблетки в пластмасови флакони (от полиетилен с висока плътност) с капачки (полипропилен).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

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

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

П-7643/19.06.2003  
Регистрационен № 20030448

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

19.06.2003 г.

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

март 2009 г.

