

Фармацевтичен производител:

ALIUD PHARMA GmbH

Metformin AL  
Метформин АЛ

### КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА METFORMIN AL

#### SPC

#### 1. Име на лекарствения продукт

Metformin AL 500  
Метформин АЛ 500  
(500 mg филмирани таблетки)

Metformin AL 850  
Метформин АЛ 850  
(850 mg филмирани таблетки)

Лекарствено вещество: Metformin hydrochloride (метформин хидрохлорид)

#### 2. Качествен и количествен състав

Metformin AL 500, Метформин АЛ 500:

Всяка филмирана таблетка съдържа: 500 mg Metformin hydrochloride

Metformin AL 850, Метформин АЛ 850:

Всяка филмирана таблетка съдържа: 850 mg Metformin hydrochloride

#### 3. Лекарствена форма

филмирани таблетки

Перорално антидиабетно средство, бигванидиново производно

#### 4. Клинични данни

##### 4.1. Показания

Инсулино независим диабет – Diabetes mellitus (NIDDM, тип 2), който не може да се контролира адекватно чрез съответна диета и физическо натоварване, особено при диабетно болни със свръхтегло.

##### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Дозирането на Metformin AL при диабетици трябва винаги да се извършва заедно със съответна диета и трябва да се основава на лабораторен контрол на глюкозата /в кръвта и в урината/.

Лечението трябва да започне чрез постепенна нарастваща доза, започвайки от 0.5-1 g метформин хидрохлорид на ден, еквивалентен на 1 - 2 филм таблетки Metformin AL 500 на ден. Ако пациентът започне от 1/2 - 1 филм таблетка Metformin AL 850 на ден, това е еквивалентно на 0.425 - 0.85 g метформин хидрохлорид на ден.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕНОТО ОСИГУРЯВАНЕ	
Приложение към И-5231; И-5232 заоризиране на лекарството № 13-05-02г	
619/09.04.02	<i>[Signature]</i>



Ако гликемичното повлияване е неадекватно, дозите трябва да се увеличават постепенно с медицински контрол в интервал от няколко дни до около 2 седмици до достигане на терапевтичната дневна доза.

Необходимата дневна доза е в областта от 0.5 до максимум 3.0 g метформин хидрохлорид, еквивалентен на 1-6 филм таблетки Metformin AL 500 на ден. Ако пациентите приемат 0.5 - 3.5 филм таблетки Metformin AL 850 на ден, това е еквивалентно на 0.425 - 3.0 g метформин хидрохлорид на ден.

Дневна доза от 1.5 g метформин хидрохлорид на ден обикновено е достатъчна. Дневна доза над 3.0 g на ден обикновено не осигурява допълнителна полза.

*Начин на приложение и продължителност на лечението*

Филмираните таблетки трябва да се приемат цели, с чаша вода по време на хранене.

#### **Допълнителна информация за дозиране на Metformin AL 850**

Поради използване на нови таблетни форми /snap tab таблетна технология/ Metformin AL 850 са лесни за точно разделяне. Тези филмирани таблетки могат лесно да се разделят използвайки две ръце, или чрез поставяне върху плоска твърда повърхност и натискайки с палец върху таблетката.

Ако необходимата дневна доза е 2 или повече филмирани таблетки, те трябва да се приемат в два или три отделни приема с храната. Разделянето на дневната доза ще подобри повече толерантността, респективно качеството на гликемичния контрол. Продължителността на лечението зависи от степента на заболяването.

#### **4.3. Противопоказания**

Metformin AL не трябва да се прилага при наличие на следните рискови фактори:

- Понижена бъбречна функция
- Намалена чернодробна функция
- Загуба на гликемичния контрол с ацидоза, прекоматозно състояние или хиперосмоларна или кетоацидозна диабетна кома
- Някои сърдечно-съдови дисфункции, включително периферно-артериална оклузивна болест
- Дихателна недостатъчност
- Състояния на хипоксия (дължащо се на анемия, гангрена, колапс, шок)
- Състояние на диабетна ретинопатия
- Катаболични състояния, например при злокачествени заболявания
- Някои хронични или остри инфекции
- Алкохолизъм
- Известна свръхчувствителност към активното вещество метформин хидрохлорид или към някое от другите помощни вещества на Metformin AL.

Приемът на Metformin AL трябва да се прекрати:

- преди планирана хирургична интервенция с обща наркоза /анестезия/
- преди рентгеново изследване, включващо използване на интравенозно контрастно вещество /виж "Начин на приложение и продължителност на лечението"



- преди да се продължи диета за намаляване на теглото /с приемане на по-малко калории от 1000 kcal на ден или 4200 kJ на ден/
- при бременни жени или при тези, планиращи забременяване, както и при кърмещи жени

Тези пациенти трябва да преминат на друго противодиабетно средство /например инсулин/.

При възрастни пациенти над 65 години съществуват относителни контраиндикации. При пациенти в напреднала възраст е по-вероятно да се срещне намалена функция на някои органи, а от там и изменение във фармакокинетиката и/или многобройни патологии. По тази причина съществува известен риск за получаване на млечна ацидоза по време на терапията с Metformin AL. Ето защо тези пациенти трябва да бъдат изследвани внимателно, за да се определи доколко тяхното здравословно състояние е съвместимо с лечение с Metformin AL.

Предупредителна забележка:

Metformin AL е противопоказан:

- за лечение на инсулин-зависим диабет (Diabetes mellitus - тип 1)
- за лечение на инсулино независим диабет (Diabetes mellitus - тип 2), след пълен вторичен неуспех на лечение със сулфонилурейни препарати.

Липсва клиничен опит за лечение с Metformin на ювенилен диабет в млада възраст (MODY), много рядка форма на тип 2 диабет.

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

Предупредителна забележка:

При пациенти, на които предстои рентгенографско изследване, включващо използването на интравенозно контрастно вещество, лечението с Metformin AL трябва да се спре 2 дни преди това изследване и може да се поднови 2 дни след това, като по този начин се намалява риска от остра бъбречна недостатъчност.

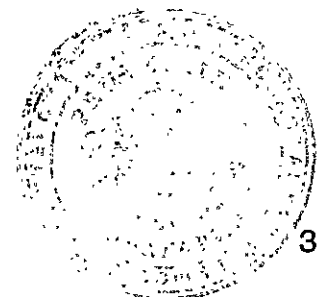
Лечението с Metformin AL трябва да се преустанови два дни преди и два дни след хирургическа намеса под обща наркоза.

При възрастни пациенти се изисква регулярно изследване на бъбречната и лечението може да продължи само след установяване на нормална бъбречна функция. Дозата при възрастни пациенти може да се намали.

Тъй като гликемичното повлияване може да намали необходимостта от Metformin AL, продължителната нужда от предписаната доза трябва да се коригира регулярно, например чрез използване на по-ниски дози, а ако те са вече ниски пациентът да пропуска доза. Това се прилага особено при възрастни пациенти, за да се намали рискът от млечна ацидоза.

Ако само с Metformin AL не се постигне адекватно гликемично повлияване, Metformin AL трябва да се комбинира със сулфонилурейни препарати.

Предупреждение:



Тъй като рискът от акумулиране на метформин хидрохлорид и от там рискът от млечна ацидоза зависи главно от бъбречната функция, изследването на бъбречната функция е необходимо условие преди започване на лечение с метформин. Предпазливост трябва да се прояви и при пациенти с чернодробна дисфункция, поради риск от намаляване на лактатния клирънс.

Преди началото на лечението е необходимо да се определи серумния креатинин и това да се извършва на всеки 6 месеца по време на лечението с Metformin /или по-рано в случай на междувременна инфекция или при възрастни пациенти например/.

Трябва да се има предвид, че особено при пациенти в напреднала възраст, серумният креатинин сам по себе си не е винаги достатъчен индикатор за бъбречната функция. Определянето на креатининовия клирънс трябва да се извърши преди началото на лечението.

Тестовите за функционирането на черния дроб също трябва да бъдат извършени преди началото на терапията, както и по време на лечението.

Увреждането на метаболизма на витамин В<sub>12</sub> не може да се изключи при изолирани случаи. Ето защо е необходимо ежегодно изследване на кръвта за всички пациенти. Ако се установи, че количеството на червените кръвни клетки е твърде ниско, то това може да се коригира чрез добавяне на витамин В<sub>12</sub>.

Употребата на алкохол е рисков фактор за развитието на хипогликемия и млечна ацидоза. По тази причина пациентите трябва да бъдат инструктирани да не употребяват алкохол по време на лечението с Metformin AL.

#### **4.5. Лекарствени взаимодействия**

По време на продължително лечение с Metformin AL е необходим контрол на кръвната захар поне в началото и в края при паралелно лекарствено лечение.

Metformin AL може да се комбинира със сулфонилурейни препарати, като се имат предвид всички противопоказания.

Ефектът на намаляване на кръвната захар от метформин може да бъде увеличен, ако се използва паралелно някое от следните средства :

- инсулин, перорални антидиабетни средства /напр. сулфонилурейни препарати, акарбоза/
- нестероидни противовъзпалителни препарати /салицилати и пиразолонови деривати/
- MAO-инхибитори
- окситетрациклини
- ACE-инхибитори
- фибрати
- циклофосфамид и циклофосфамиден тип антинеопластични агенти, поради което са възможни епизодични хипогликемични състояния.



Хроничното използване на бета блокери или такива симпатиколитични агенти като клонидин, резерпин и гванетидин също могат да понижат нивото на кръвната захар, но техният ефект на клинична значимост е намаляване на хормоналното и нервно регулиране на хипогликемията, като се намалява възприятието на хипо-гликемичните симптоми.

Лекарства, които задържат отделянето на метформин, напр. циметидин, увеличават риска от млечна ацидоза.

Ефектът на намаляване на кръвната захар от метформин може да бъде намален, когато едновременно се използва някое от следните средства:

- глюкокортикони
- естроген-прогестерон-комбинации, перорални контрацептиви
- адреналин и други симпатикомиметични агенти
- глюкагон
- даназол
- тироидни хормони
- тиазид и апса-диуретици
- диазоксид
- фенотиазинови деривати
- никотинати

Препарати, които намаляват абсорбцията на метформин, като напр. гуарова гума или холестирамин, намаляват ефекта на Metformin AL.

Скоростта на елиминиране на фенпрокумон и други кумаринови деривати се увеличава по време на лечение с Metformin AL. Ако приемът на Metformin AL започне или се спре при пациенти, лекуващи се с кумаринов тип антикоагуланти, е необходимо строго да се следи времето на кръвното съсирване.

Приемането на алкохол може непредсказуемо да увеличи хипогликемичния и хиперлактацидемичния ефект на метформин.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Липсват достатъчни данни с приложението на метформин по време на бременност. Тъй като контролът на кръвната захар с перорални антидиабетни средства не е толкова надеждно, както с инсулин, то перорални антидиабетни средства не са подходящи за лечение на диабет по време на бременност. Инсулинът се явява най-подходящ за контрол на кръвната захар по време на бременност. Перорални противодиабетни средства, ако е възможно, трябва да се прекратят при планиране на бременност и да се заместят с инсулин.

Метформин се екскретира в майчиното мляко. Въпреки, че в това отношение не са съобщени никакви нежелани лекарствени реакции, използването на метформин по време на кърмене не е показано.

#### **4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Самият Metformin AL обикновено не повлиява способността за управление. Вероятно е пациенти да получат хипогликемия, която да повлияе способността за участие в уличното движение. При използване на Metformin AL заедно със сулфонилурейи с



други лекарства, които намаляват концентрацията на кръвната захар, са възможни епизодични хипогликемични състояния, които да нарушат способността за шофиране и управление на машини.

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

В 5 - 20 % от случаите, в началото на лечението се съобщава за стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, абдоминална болка, раздуване, загуба на тегло, диария и метален вкус. Тези нежелани реакции обикновено не изискват прекратяване на лечението, тъй като тези усложнения преминават при продължаване на терапията без намаление на дозата. Ако диарията е упорита, лечението трябва да се преустанови. Честотата и интензивността на стомашно-чревните симптоми могат да се намалят чрез увеличаване постепенно на дозата и приемането на Metformin AL по време на хранене.

Съществуват единични съобщения за поява на главоболие, световъртеж и отпадналост.

Съществуват много редки съобщения за кожни реакции при свръхчувствителност.

Съществува едно съобщение за левкоцитобластни васкулити и пневмонити по време на лечение с метформин.

Намаляването на абсорбцията на витамин В 12 и фолиева киселина може в изолирани случаи да доведе до увреждане на хемопоезата, увеличавайки риска от мегалобластна анемия.

Съществуват редки съобщения за свързване на лечението с метформин с млечна ацидоза, която може да се развие до животозастрашаващи размери /например кома/. Такава тежка изява на млечна ацидоза, индуцирана от метформин, е фатална в 50 % от случаите.

Освен предозиране, следните фактори могат да доведат до млечна ацидоза: бъбречна и/или чернодробна недостатъчност, употреба на алкохол, текущи заболявания с повлияване на окислителния метаболизъм като например конгестивна пареза на сърцето или някои инфекции, катаболични състояния и лекарствени взаимодействия /виж. “Противоречия” и “Лекарствени взаимодействия”/.

Признаците на начална млечна ацидоза могат да наподобяват директните странични ефекти на метформин върху стомашно-чревния тракт: гадене, повръщане, диария и абдоминална болка. Тежко изявена млечна ацидоза с мускулна болка и мускулен спазъм, хипервентиляция, замъгляване на съзнанието и кома могат да се развият за няколко часа.

В изключително редки случаи комбинираното лечение със сулфонилурейни препарати може да доведе до хипогликемия. Предупредителен знак е появата на внезапна пот, втрисане, ускорен сърдечен ритъм, безпокойство, чувство на глад, изтръпване на устата, побледняване, главоболие, сънливост, смущения в съня, чувство на нетърпение, несръчни движения, раздразнимост и депресивни настроения. Когато хипогликемията прогресира, пациентът може да загуби съзнание.

#### **4.9. Предозиране**

*а) Симптоми на предозиране*



Интоксикацията с метформин хидрохлорид не дава хипогликемия, а по-скоро увеличава риска от млечна ацидоза.

Най-честите случаи на млечна ацидоза са в следствие на контраиндикации, като бъбречна недостатъчност /виж "Противопоказания"/, и по-рядко на предозиране.

Сигналите и симптомите на млечна ацидоза включват гадене, повръщане, диария и абдоминална болка, мускулна болка, последвана от хипервентилация, замъгляване на съзнанието и кома. Клинично изразената, индуцирана от метформин млечна ацидоза, е фатална за 50 % от случаите.

В случай на съмнение за млечна ацидоза или съмнение за предозиране на метформин, напр. с намерение за самоубийство, пациентите незабавно трябва да се отведат в болница.

#### *б) Терапевтични мерки при предозиране*

Хемодиализата е най-ефективния метод за отстраняване на лактата и метформина от кръвната система. Кръвната циркулация ще осигури коригирането на ацидозата и хипоксията. Диагнозата трябва да се потвърди чрез определяне на серумния лактат и метформин. Концентрацията на метформин в еритроцитите е добър индикатор за акумулирането и нуждата от повторна хемодиализа.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: А 10 ВА 02

Антихипергликемичният ефект на метформина се ограничава до пациенти с инсулино независим диабет Diabetes mellitus (NIDDM, тип 2), и не се изявява при еугликемични пациенти.

Антихипергликемичният ефект на метформина не е базиран върху стимулиране на инсулиновата секреция. Той по-скоро е базиран на няколко механизма на действие, чието относително значение не е напълно ясно:

- Увеличаване изразходването на глюкоза чрез увеличаване на използването ѝ и окислението ѝ в мускулната и мастна тъкани.
- Намаляване на продукцията на чернодробната глюкоза, главно чрез инхибиране на глюконеогенезиса
- Задръжка на интестиналната абсорбция на глюкоза

Ефективността на метформин хидрохлорид зависи от поддържането на минимална инсулинова концентрация. Понякога метформин хидрохлорид може да има слаб ефект върху инсулиновата секреция, но този ефект вероятно няма клинична значимост.

Може би независимо от неговия ефект върху глюкозния метаболизъм, лечението с метформин е свързано с намаляване на серумните триглицериди и антитромботична активност.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**



Приет перорално, метформин се абсорбира непълно: бионаличността на дози от 0.5 до 3.0 грама е 40 - 60 %.

Времето за пиковата плазмена концентрация /на приблизително 2 mcg/ml или 15  $\mu$ mol/ е около 2 часа и абсорбцията е пълна след около 6 часа.

Свързването на метформин с плазмените протеини е фактически нулево.

Разпределението на метформин е бързо, и обемът на разпределение варира от 63 до 275 литра. Вероятно е налице дълбоко и бавно напълване на компартиментите. Акумулирането на метформин е наблюдавано в слюнните жлези, черва, бъбреци и черен дроб.

Не е известно метформин да метаболизира, а елиминирането е изключително през бъбреците.

Средният плазмен период на отделяне варира от 1.5 до 4.5 часа и периодът на полуразпад на количествено малки пропорции вероятно кореспондира с дълбочината на отлагането в компартиментите - от 8.9 до 19 часа.

Бъбречният клирънс е 350 до 550 ml/min, показвайки активна тубуларна секреция. Капацитетът на елиминиране на метформин корелира с креатининовия клирънс: акумулирането е вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност.

## Бионаличност

### Metformin AL 500

Проучване за бионаличност, проведено през 1998 върху 24 здрави доброволци даде следните резултати, сравнени с референтния продукт:

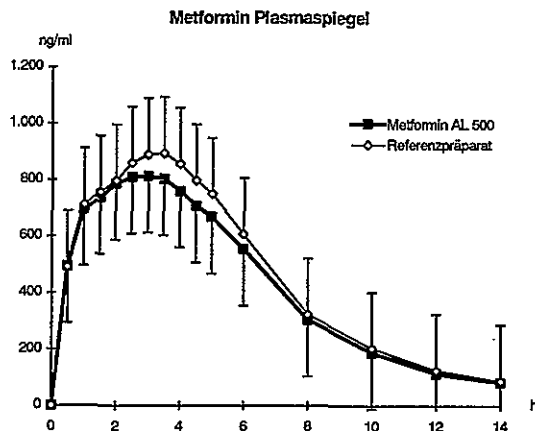
	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация $C_{max}$ [ng/ml]	922.4 $\pm$ 260.5	998.7 $\pm$ 228.5
Време на максимална серумна концентрация $t_{max}$ [h]	2.8 $\pm$ 1.0	2.7 $\pm$ 1.1
Площ под кривата серумна концентрация/време ( $AUC_{0-last}$ [ng/mlxh])	6282.8 $\pm$ 1602.0	6747.4 $\pm$ 1443.6

Mean  $\pm$  2 SDDs

Сравнение на кривите средната плазмена концентрация/време на тестов и референтен продукт:







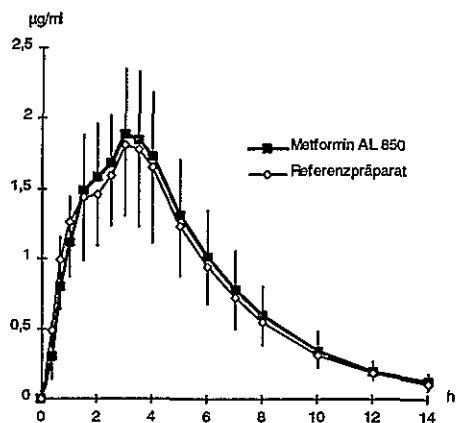
### Metformin AL 850

Проучване за бионаличност, проведено през 1995 върху 20 здрави доброволци даде следните резултати, сравнени с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация $C_{max}$ [ng/ml]	$2.08 \pm 0.44$	$1.98 \pm 0.52$
Време на максимална серумна концентрация $t_{max}$ [h]	$2.93 \pm 0.78$	$3.05 \pm 0.74$
Площ под кривата серумна концентрация/време ( $AUC_{0-tlast}$ [ng/mlxh])	$12.08 \pm 2.85$	$11.62 \pm 2.65$

Mean  $\pm$  2 SDs

Сравнение на кривите средната плазмена концентрация/време на тестов и референтен продукт:



### 5.3. Предклинични данни за безопасност.



Проучванията относно хронична токсичност не дават никакви основания да се предполага, че непознати досега странични ефекти могат да се срещнат при хора.

Още повече, проучвания ин виво и ин витро не дават никакви основания за наличие на репродуктивна токсичност, мутагенен или карциногенен потенциал.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Помощни вещества

Hypromellose, Macrogol 6000, Magnesium stearate, Povidone, Colorant E 171 (хипромелоза, макрогол 6000, магнезиев стеарат, повидон, оцветител E 171).

#### Metformin AL 500, Метформин АЛ 500:

Hypromellose	17.60 mg
Povidone	26.50 mg
Magnesium stearate	2.90 mg
Hypromellose	6.50 mg
Macrogol 6000	1.30 mg
Titanium dioxide, E 171	5.20 mg

#### Metformin AL 850, Метформин АЛ 850:

Hypromellose	30.00 mg
Povidone	45.00 mg
Magnesium stearate	5.00 mg
Hypromellose	10.00 mg
Macrogol 6000	2.00 mg
Titanium dioxide, E 171	8.00 mg

### 6.2. Несъвместимости

До момента не са познати.

### 6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 5 години.

След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече.

### 6.4. Специални условия на съхранение

няма

### 6.5. Данни за опаковката.

#### Metformin AL 500

Оригинална опаковка от 30 и 120 филмирани таблетки



## **Metformin AL 850**

Оригинална опаковка от 30 и 120 филмирани таблетки

### **6.6. Инструкции за използване**

няма

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

#### **ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG**

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

Tel. ++49-7333-96510

Fax ++49-7333-21499

E-mail: [info@aliud.de](mailto:info@aliud.de)

Internet: <http://www.aliud.de>

### **8. Регистрационен №**

### **9. Дата на първо разрешаване за употреба**

### **10. Дата на редакция на текста**

септември 2000

