

Кратка характеристика на продукта

1. Име на медицинския продукт

Glucophage
Глюкофаж

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложено към разрешение за употреба № 117643/19.06.03	
640/10.06.03	<i>Менц.</i>

2. Качествен и количествен състав

Metformin base..... 780.00 mg
Еквивалентен на metformin hydrochloride..... 1000.00 mg
За една филм-таблетка
За помощни вещества виж т. 6.1

3. Лекарствена форма

Филм-таблетки
Бели, овални, биконвексни, филм-таблетки, с делителна черта от двете страни, и отпечатано "1000" от едната страна

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на 2 тип захарен диабет при възрастни, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само диета и физически упражнения не водят до адекватен гликемичен контрол. GLUCOPHAGE 1000 mg може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти, или с инсулин.

Показано е намаление на усложненията, свързани с диабета, при пациенти с наднормено тегло с тип-2 диабет, лекувани с metformin като първа линия на лечение след неуспех на диета. (виж. 5.1 Фармакодинамични свойства)

4.2 Дозировка и начин на приложение

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни средства:

- Обичайната начална доза е една таблетка 2 или 3 пъти дневно GLUCOPHAGE 500 mg, давана 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 високи дози metformin (2 до 3 g/дневно) е възможно да се заместят 2 табл. GLUCOPHAGE 500 mg с 1 табл. GLUCOPHAGE 1000 mg. Максималната препоръчителна доза metformin е 3 g дневно.



- Ако се цели преминаване от друг перорален антидиабетен продукт е достатъчно да се спре предишния хипогликемичен продукт 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 GLUCOPHAGE 500 mg, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

По-възрастни пациенти: Поради възможността от намалена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст, дозата на metformin трябва да се уточнява в зависимост от бъбречната функция, която трябва да се контролира редовно. (виж т.4.4)

Деца: Поради липсата на данни GLUCOPHAGE не трябва да се прилага при деца.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към metformin hydrochloride или към някое от помощните вещества
- Диабетна кетоацидоза, диабетна пре-кома
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (напр. нива на серумния креатинин $>135 \mu\text{mol/l}$ при мъже и $>110 \mu\text{mol/l}$ при жени)
- Тежки състояния с потенциал да променят бъбречната функция, като: дехидратация, тежка инфекция, шок, вътресъдово приложение на йодинирани 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;
- Периферна артериална оклузивна болест
- Хепатоцелуларна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- Кърмене
- Катаболитни състояния, напр. неопластични заболявания

4.4 Специални предупреждения и специални мерки при употреба

Лактатна ацидоза:

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (висока смъртност при липсата на своевременно лечение) метаболитно усложнение, което може да се появи поради акумулацията 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 оценяване, също така и на други, свързани рискови фактори, като слабо-контролиран диабет, кетоза, продължителни пости, алкохолизъм, чернодробна недостатъчност и всякакво състояние, свързано с хипоксия.

Диагноза:

Лактатната ацидоза се характеризира чрез ацидозна диспнеа, абдоминална болка и хипотермия, последвани от кома.

Диагностичните лабораторни находки са понижено рН на кръвта, плазмени нива на лактата над 5 mmol/l, повишен анион отвор и лактат/пируват съотношение. Ако се предполага метаболитна ацидоза, metformin трябва да се спре и пациентът трябва да се хоспитализира незабавно (виж т.4.9).

В изключителни случаи не може да се изключат и нарушения в метаболизма на vit. B₁₂, поради което кръвната картина при всеки болен трябва да се мониторира годишно. В случай на нарушение, промените в кръвната картина се коригират с допълнително приложение на vit. B₁₂.

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:

- най-малко годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на нормалната горна граница и при по-възрастни пациенти

Намалението на бъбречната функция при по-възрастни пациенти е често и асимптоматично. Специално внимание трябва да се обърне при ситуации, където бъбречната функция може да се наруши, например когато се започва антихипертензивна терапия или диуретична терапия, и когато се започва лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (NSAID).

Приложение на йодинирани контрастни средства

Тъй като интравенозното приложение на йодинирани контрастни средства в радиологичните проучвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, metformin трябва да се спре преди или по време на теста и да не се възобновява 48 часа след това, и само след като бъбречната функция е отново изследвана и установена за нормална.

Хирургични процедури

Metformin hydrochloride трябва да бъде спряно 48 часа преди избраната операция с обща анестезия и обикновено не трябва да се възобновява по-рано от 48 часа след това.

Други предупреждения

- Всички пациенти трябва да продължават тяхната диетично-редовно разпределение на въглехидратния прием по време на



деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължават тяхната ниско калорична диета.

- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно
- Metformin, прилаган самостоятелно, никога не предизвиква хипогликемия. Въпреки това се препоръчва внимание, когато се използва в комбинация с инсулин или сулфанилурейнни продукти.
- Няма опит от терапия с metformin при много редкия диабет от II тип при млади хора, (т.нар. MODY diabetes)

4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия

Непрепоръчителни комбинации

Алкохол

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

- постене или недохранване
- чернодробна недостатъчност

Избягване употребата на алкохолни напитки и приемане на лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Йодинирани контрастни средства (виж т. 4.4)

Интравенозното приложение на йодинирани контрастни средства може да доведе до бъбречна недостатъчност и като резултат акумулация 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 само след като се установи, че бъбречната функция е нормална.

Комбинации, изискващи предпазни мерки

Глюкокортикостероиди (системно и локално приложение), β_2 -агонисти и диуретици имат вътрешна хипергликемична активност. Предупреждаване на пациента и извършване на по-често наблюдение на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с друго средство и след неговото спиране.

CEI могат да намалят нивата на кръвната захар. Ако е необходимо, адаптиране на дозата на антидиабетните лекарствени продукти по време на лечението с друго средство и след неговото спиране.

β -блокери и антихипертензивни лекарствени продукти като клонидин, резерпин и гванедипин могат също да понижат нивата на кръвната захар при продължителна терапия. Тези лекарства блокират контрарегулаторните механизми при хипогликемия, което повишава субективното усещане на предупредителните симптоми.

Субстанции, които забавят екскрецията на metformin, като циметидин, повишават риска от лактатна ацидоза.



Хипогликемичният ефект на metformin може да бъде намален от:

- естроген-прогестеронови комбинации, орални контрацептиви

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).

Когато пациентката планира да забременее или по време на бременност, диабетичките не трябва да се лекуват с metformin. Трябва да се прилага инсулин за поддържане на нивата на кръвната захар, толкова близко до нормалните, колкото е възможно, за да се намали риска от фетални малформации, свързани с абнормални 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 важността на това лечение за майката.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

GLUCOPHAGE 1000 mg, монотерапия, не причинява хипогликемия и затова няма влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- Гастроинтестинални симптоми като повдигане, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит (>10%) са много чести. Те се появяват най-често по време на започване 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 след хранене. Постепенното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.
- Метален вкус в устата е често наблюдаван (3%)
- Съобщавано е за умерена еритема при някои свръхчувствителни пациенти. Честота на такива ефекти се счита за много рядка (<0.01%)
- Намаляване на абсорбцията на витамин В12 с намаляване на серумните нива се наблюдава при пациенти, лекувани продължително време с metformin и се появява, по принцип, без клинично значение (<0.01%).



- Лактатна ацидоза (0.03 случая/1000 пациента за година) е много рядка (виж т.4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба)

4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава при дози на metformin до 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза.

Високо предозиране и съпътстващите рискове с metformin 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 свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

ПЕРОРАЛНИ АНТИДИАБЕТНИ ПРОДУКТИ
(A10BA02: Гастроинтестинален тракт и метаболизъм)

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 периферния глюкозен прием и утилизация
- (3) и чрез забавяне на глюкозна абсорбция в червата

Metformin стимулира интрацелуларната синтеза на гликоген, като въздейства върху синтезата на гликоген. 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 опити: metformin намалява нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите.

Клинична ефективност:

Проспективното рандомизирано проучване (UKPDS) установи дълготрайната полза на интензивния контрол на кръвната захар при II тип диабет.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с metformin, след неуспех на диета, самостоятелно, показва

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета, в групата на metformin (случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата на плацебо



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 групите 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, $p=0.01$

Полза, свързана с клиничен резултат, за metformin, прилаган като втора линия на лечение, не е наблюдавана.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорална доза metformin, T_{max} се достига на 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 фармакокинетиката на абсорбцията на metformin е не-линеарна.

При обичайни дози metformin и дозови схеми, стабилните плазмени концентрации се достигат от 24 до 48 час и са, по принцип, по-ниски от 1 mcg/mL. При контролирани клинични опити максималните плазмени нива на metformin (C_{max}), не достигат 4 mcg/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. Клиничната значимост на тези намаления е неизвестна.

Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Metformin се разделя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазмените пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни



клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение. Главният обем на разпределение V_d е в рамките от 63 до 276 L.

Метаболизъм:

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

Елиминиране:

Бъбречният клирънс на metformin е $> 400 \text{ mL/min}$, показвайки че metformin се елиминира чрез гломерулна филтрация и тобуларна секреция. След перорална доза, явното терминално време на полу-елиминиране е приблизително 6.5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречния клирънс е намален в пропорция до тази на креатинина и затова времето на полу-елиминиране е удължено, което води до повишени нива на metformin в плазмата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не показват особен риск за употребата на metformin при хора, базирайки се на конвенционални проучвания върху безопасна фармакология, токсичност след повторна доза, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност върху репродуктивността.

6. Фармацевтични свойства

6.1 Помощни вещества

Сърцевина:	
Povidone K30	40.0 mg
Magnesium stearate	10.0 mg
Филмово покритие:	
Opadry clear	21.0 mg
Hypromellose 90.900 % w/w	
Macrogol 400 4.550 % w/w	
Macrogol 8000 4.550 % w/w	
Purified water	q.s.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални мерки за съхранение

Няма специални мерки за съхранение

6.5 Произход и състав на опаковката

Al/PVC блистери
Опаковка по 30, 60 и 120 бр. табл.



6.6 Инструкции за работа и употреба

Няма специални изисквания

7. Притежател на разрешението за употреба

Merck Sante
37, rue Saint Romain
69379 LYON CEDEX 08
FRANCE

8. Регистрационен номер

356 017-1: 30 табл. в блистери (PVC/Al)
356 020-2: 60 табл. в блистери (PVC/Al)

9. Дата на първо разрешение за употреба

Януари 2001 г.

10. Дата на последна редакция:

04.10.2001 г.

