

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NEOFORMIN 500 mg film-coated tablets  
НЕОФОРМИН 500 mg филмирани таблетки

NEOFORMIN 850 mg film-coated tablets  
НЕОФОРМИН 850 mg филмирани таблетки

### ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 200 60299 / 300

Разрешение № 11-21404-5/12 03. 2013

Одобрение № .....

## 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

NEOFORMIN 500 mg - Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*).

NEOFORMIN 850 mg - Всяка филмирана таблетка съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни, особено такива с наднормено тегло, когато само диетата и физическите упражнения не водят до адекватен гликемичен контрол.

- При възрастни, метформин може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца над 10 години, метформин може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Наблюдавано е намаление на усложненията на диабета при пациенти с наднормено тегло и захарен диабет тип 2, лекувани с метформин като първа линия на лечение, след неуспех на диетичния режим (виж точка 5.1 Фармакодинамични свойства).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни:

*Като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни средства*

- Обичайната начална доза е една таблетка от 500 mg или 850 mg два или три пъти дневно по време на хранене или след това.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се промени въз основа на резултатите от измерването на глюкозата в кръвта. Постепенното повишаване на дозата може да подобри поносимостта от страна на стомашно-чревния тракт.

Максималната препоръчвана доза метформин е 3 g дневно, разделена на три отделни



приема.

- При преминаване от друго орално антидиабетно средство: спиране на другото средство и започване лечението с метформин с посочената по-горе доза.

#### *Комбинация с инсулин*

Метформин и инсулин могат да се прилагат под формата на комбинирано лечение за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Метформин се прилага в обичайната начална доза от 500 mg или 850 mg таблетка 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се коригира въз основа на резултатите от измерването на глюкозата в кръвта.

**Пациенти в старческа възраст:** поради възможност за намаление на бъбречната функция при пациентите в старческа възраст, дозата на метформин трябва да се определи въз основа на бъбречната функция. Необходима е редовна оценка на бъбречната функция (виж точка 4.4).

#### **Педиатрична популация**

*Като монотерапия и в комбинация с инсулин*

- Метформин може да се използва при деца над 10 години и юноши.
- Обичайната начална доза е една таблетка метформин от 500 mg или 850 mg веднъж дневно, която се приема по време или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се уточни в зависимост от стойностите на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост.

Препоръчваната максимална дневна доза метформин е 2 g разделена на два или три приема.

#### **Начин на приложение**

През устата.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към метформинов хидрохлорид или някое от помощните вещества.
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома.
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (нива на серумния креатинин  $< 60$  ml/min).
- Остри състояния с възможност за нарушение на бъбречната функция като:
  - дехидратация,
  - тежка инфекция,
  - шок,
- Остри или хронични заболявания, които могат да доведат до тъканна хипоксия, като:
  - сърдечна или респираторна недостатъчност,
  - наскоро прекаран инфаркт на миокарда,
  - шок
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм

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

#### **Лактатна ацидоза**

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (висока смъртност, ако не се приложи адекватно лечение), метаболитно усложнение, което може да възникне в резултат на акумулация на метформин. Докладваните случаи с лактатна ацидоза при лечение с метформин са възникнали главно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатната ацидоза може и трябва да се намали чрез предварителната оценка и на другите рискови фактори, като лош контрол на диабета, кетоза, продължително гладуване (постене, диета), прекомерна употреба на алкохол.



чернодробна недостатъчност и състояния, свързани с хипоксия.

#### **Диагноза:**

Рискът от лактатна ацидоза трябва да се има в предвид дори и в случай на неспецифични симптоми, като схващане на мускулите, стомашно-чревни смущения, като абдоминална болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея, коремни болки и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни показатели са: ниско рН на кръвта, плазмени лактатни нива над 5 mmol/L, повишение на свободните аниони и съотношението лактат/пируват. При съмнение за метаболитна ацидоза, приема на метформин трябва да се прекрати, а пациента незабавно да се хоспитализира (виж точка 4.9).

#### **Бъбречна функция:**

Тъй като метформин се отделя през бъбреците, преди началото на лечението и след това по време на самото лечение трябва редовно да се проследяват нивата на серумния креатинин:

- най-малко веднъж годишно при пациентите с нормална бъбречна функция,
- най-малко 2 до 4 пъти годишно, при пациентите с нива на серумния креатинин на горната граница на нормата и такива в напреднала възраст. Понижението на бъбречната функция при пациентите в напреднала възраст е често и асимптомно. Необходимо е повишено внимание в случаите, когато бъбречната функция може да се наруши, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение, както и в началото на лечението с НСПВС.

#### **Прием на йодни контрастни вещества**

Тъй като приема на йодни контрастни средства за нуждите на рентгеново изследване, може да доведе до бъбречно нарушение, приема на метформин трябва да се прекрати преди изследването, по време на него и за период от 48 часа след това, като лечението се възобновява само след нова оценка на бъбречната функция и в случай че резултатите показват нормално функциониране на бъбреците.

#### **Хирургични операции**

Приема на метформин трябва да се спре 48 часа преди хирургична интервенция с обща анестезия и да не се възстановява по-рано от 48 часа след това или след преминаване към приемането на твърда храна и то само при потвърдена, след изследване нормална функция на бъбреците.

#### **Педиатрична популация**

Преди започване на лечение с метформин трябва да бъде потвърдена диагнозата захарен диабет тип 2.

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

#### **Други предупреждения**

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на дневния прием на въглехидратите. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат своята диета с ограничаване на енергийния прием.
- Необходимо е редовно провеждане на рутинните лабораторни изследвания за проследяване на диабета.
- Самостоятелното прилагане на метформин никога не води до хипогликемия, въпреки това е необходимо повишено внимание при комбинирането му с инсулин, сулфонилурейни или меглитиниди.



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

##### Не се препоръчва комбиниране с:

###### Алкохол

Съществува повишен риск от лактатна ацидоза при остро алкохолно отравяне, особено при:

- гладуване или недохранване,
- чернодробна недостатъчност.

Да се избягва употребата на алкохол или лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

###### Йодни рентгеноконтрастни продукти (вижте точка 4.4)

Интравенозното приложение на йодни контрастни съединения може да доведе до бъбречно нарушение, последвано от кумулиране на метформин и риск от лактатна ацидоза.

Приема на метформин трябва да се прекрати преди изследването, по време на него и за период от 48 часа след това, като лечението се възобновява само след нова оценка на бъбречната функция и в случай, че резултатите показват нормално функциониране на бъбреците.

##### Комбинации, изискващи повишено внимание

Глюкокортикостероидите (системни или за локално приложение) притежават хипергликемичната активност. Уведомете за това пациентите и провеждайте по-чест контрол на кръвната захар, особено в началото на лечението. При необходимост коригирайте дозата на антидиабетното лекарство по време на приема на другите лекарства и до тяхното спиране.

Диуретици, особено бримковите, може да повишат рискът от проява на лактатна ацидоза, тъй като те понижават функцията на бъбреците.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Неконтролиран диабет през време на бременност (гестационен или постоянен) е свързан с повишен риск от вродени аномалии и перинатална смъртност.

Ограничени данни от употребата на метформин при бременни жени не показват увеличен риск от вродени аномалии. Проучванията при животни не показват увреждащи ефекти по отношение на бременността, ембрионалното или развитието на фетуса, раждане или постнаталното развитие (виж точка 5.3).

В случай на планирана бременност или по време на бременност, метформин не трябва да се използва за лечение на диабет. Трябва да се прилага инсулин за поддържане на концентрацията на захар в кръвта, възможно най-близко до нормалните стойности, за да се намали до минимум риска от малформации на плода, свързани с патологичните концентрации на кръвната захар.

##### Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата при хора. При кърмене не са наблюдавани никакви нежелани реакции при новородени. Въпреки това, тъй като наличните данни са ограничени, не се препоръчва кърмене по време на лечение с метформин. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, като се има предвид ползата от кърменето и възможния риск за поява на нежелани лекарствени реакции при детето.

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

Самостоятелното приложение на метформин не води до хипогликемия, поради което не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.



Въпреки това, при комбинирането на метформин с други антидиабетни средства (сулфонилурейни, инсулин, меглитиниди), пациентите трябва да бъдат предупредени за възможността от възникване на хипогликемия.

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

По време на лечение с метформин могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции, като честотата им се определя както следва: много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1000 до <1/100), редки (>1/10,000 до <1/1000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Нарушения на метаболизма и храненето

*Много редки:* Лактатна ацидоза (виж точка 4.4).

Намалената абсорбция на витамин В12 ще доведе до намаляване на концентрациите му в серума по време на продължителното лечение с метформин. Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

##### Нарушения на нервната система

*Чести:* Нарушения на вкуса.

##### Стомашно-чревни нарушения

*Много чести:* Гадене, повръщане, диария, болка в абдоминалната област и загуба на апетит. Те се проявяват най-често в началото на терапията и отзвучават спонтанно в повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми, препоръчва се дневната доза метформин 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 поносимост.

##### Хепатобилиарни нарушения

*Много редки:* Изолирани съобщения за отклонения в лабораторните резултати на чернодробните ензими или поява на хепатит, които отзвучават след преустановяване на лечението с метформин.

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

##### *Педиатрична популация*

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

#### **4.9 Предозиране**

Не е наблюдавана хипогликемия при дози метформин до 85 g, въпреки че в тези случаи възниква лактатна ацидоза. Остро предозиране или други рискови фактори могат да доведат до появата на лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние в медицината и изисква болнично лечение. Хемодиализата е най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформина от организма.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**



Фармакотерапевтична група: Лекарства, понижаващи кръвната захар, принадлежащи към групата на инсулин. Бигваниди.  
АТС код: A10BA02

Метформин е бигванид с антихипергликемични свойства, понижаващ както базалната така и пост-прандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира секрецията на инсулин, поради което не води до хипогликемия.

Метформин може да действа по 3 механизма:

- (1) понижаване на чернодробната продукция на глюкоза чрез инхибиране глюконеогенезата и гликогенолизата
- (2) в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, като подобрява периферното използване и утилизация на глюкозата
- (3) и забавяне на чревната абсорбция на глюкозата.

Метформин хидрохлорид стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген.

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

При човека, независимо от въздействието си върху гликемията, метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е установено при терапевтични дози, по време на контролирани клинични проучвания със средна или голяма продължителност: метформин понижава нивата на общия холестерол, LDL холестерола и триглицеридите.

Клинична ефективност:

Проспективно рандомизирано (UKPDS) проучване е установило продължителния благоприятен ефект от интензивния контрол на диабета от 2 тип.

Анализът на резултатите от пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от самостоятелното прилагане на диета показва:

- Значително понижение на абсолютния риск от някакво свързано с диабета усложнение при групата на метформин (29.8 случая/ 1000 пациенто-години), спрямо пациентите само на диета (43,3 случая/ 1000 пациенто-години),  $p=0.002.3$  и спрямо комбинирането на сулфонилурейни лекарствени препарати и инсулин (40.1 случая/1000 пациенто-години),  $p=0.0034$ .
- Значително понижение на абсолютния риск от свързаната с диабета смъртност: метформин 7.5 случая/1000 пациенто-години, самостоятелно приложение на диета 12.7 случая/1000 пациенто-години,  $p=0.017$ ;
- Значително понижение на абсолютния риск от смъртност (обща): метформин 13.5 случая/ 1000 пациенто-години, спрямо самостоятелно приложение на диета 20.6 случая/ 1000 пациенто-години спрямо комбинирането на сулфонилурейни лекарствени препарати и инсулин 18.9 случая/ 1000 пациенто-години ( $p=0.021$ );
- Значително понижение на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 случая/ 1000 пациенто-години, само диета 18 случая/ 1000 пациенто-години ( $p=0.01$ )

При приложението на метформин като втора линия лечение, в комбинация със сулфонилурейни лекарствени препарати, не е наблюдавано предимство по отношение на крайния клиничен резултат.

При диабет I тип комбинирането на метформин и инсулин е използвано при определени пациенти, но предимството на тази комбинация по отношение на крайния изход не е установено.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

*Абсорбция:*



След перорално приложение на една доза метформин,  $T_{max}$  е 2.5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg метформин е приблизително 50-60% при здрави доброволци. След перорално приложение не-абсорбираната фракция, оделена с изпражненията е 20-30%.

След перорално приложение, абсорбцията на метформин е насищаща се и непълна. Това показва, че фармакокинетиката на метформин е нелинейна.

При обичайната доза и схема на приложение, равновесни плазмени концентрации се достигат в рамките на 24 до 48 часа и са по-малки от 1  $\mu\text{g/ml}$ . При контролирани клинични проучвания, максималните плазмени нива на метформин ( $C_{max}$ ) не надвишават 4  $\mu\text{g/ml}$ , дори при максимална доза.

Храната понижава степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След приложението на доза от 850 mg, е наблюдаван 40% по-нисък пик на плазмената концентрация, 25% понижение на AUC и 35-минутно удължение на времето за достигане на пикова плазмена концентрация. Клиничната значимост на тези промени (понижения) не е установена.

#### *Разпределение:*

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин навлиза в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от този в плазмата, като двете най-високи концентрации се достигат за приблизително едно и също време. Червените кръвни клетки са вторичните места за разпределение. Средният обем на разпределение е между 63-276 L

#### *Метаболизъм:*

Метформин се отделя непроменен в урината, като не са установени метаболити при човека.

#### *Елиминиране:*

Бъбречният клирънс на метформин е  $> 400 \text{ ml/min}$ , което показва че метформин се отделя с помощта на гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение на една доза, крайното време на полу-живот е около 6.5 часа.

При увреждане на бъбречната функция, реналният клирънс намалява пропорционално на креатининовия, времето на полу-живот се удължава, а това води до повишаване на плазмените нива на метформин.

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

Предклиничните данни по отношение на профила на безопасност, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, канцерогенния потенциал и репродуктивната токсичност не са показали специфично вредно въздействие по време на проучванията.

## **1. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Натриев нишестен гликолат, царевично нишесте, повидон, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат



Филмирано покритие:

Хипромелоза, титанов диоксид E171, пропилен гликол, макрогол 6000, пречистен талк

**6.2 Несъвместимости**

Няма.

**6.3 Срок на годност**

3 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Няма специални условия на съхранение.

**6.5 Данни за опаковката**

Блистери PVC/PVDC/Al-фолио по 10 таблетки, по 3, 6 и 12 блистера в кутия.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Нео Балканика ЕООД  
Ул. "Земляне" 35  
София, България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

NEOFORMIN 500 mg – II-13470/20.06.2006  
NEOFORMIN 850 mg – II-13471/20.06.2006

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20.06.2006

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Септември 2012 г.

