

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NORMAGLYC 500 mg film-coated tablets
НОРМАГЛИК 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg метформин хидрохлорид, отговарящи на 390 mg метформин

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

НОРМАГЛИК 500 mg

Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с гравирани „А” от едната страна и „60” от другата страна.

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 Нормаглик филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетични средства или с инсулин.
- При деца на възраст над 10 години и юноши Нормаглик филмирани таблетки може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Установено е намаление на усложненията, свързани с диабета, при възрастни пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2, лекувани с метформин като първи избор на лечение след неуспешна диетата (виж точка 5.1.).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни средства

Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно, приемани по време или след хранене.

След 10 или 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Бавното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Максималната препоръчвана доза метформин хидрохлорид е 3g дневно, разделени на 3 приема.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090026
Разрешение №	23061 / 31.07.2013
Одобрение №	/.....



Ако се предвижда замяна на друго перорално антидиабетно средство: прекратете приема на другото средство и започнете лечение с метформин хидрохлорид в дозите, описани по-горе.

Комбинация с инсулин:

Метформин хидрохлорид и инсулин могат да се прилагат в комбинирана терапия за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Метформин хидрохлорид се прилага в обичайната начална доза от 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно, докато дозировката на инсулин се определя от измерените нива на кръвната захар.

Пациенти в напреднала възраст

Поради възможността бъбречната функция да е понижена при пациенти в напреднала възраст, дозировката на метформин хидрохлорид трябва да се адаптира въз основа на бъбречната функция. Необходимо е редовно измерване на бъбречната функция (виж точка 4.4.).

Деца и юноши

Монотерапия и комбинация с инсулин

- Нормглик филмирани таблетки може да се прилага при деца на възраст над 10 години и при юноши.
- Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформин хидрохлорид веднъж дневно по време или след хранене.

След 10 или 15 дни дозировката трябва да се адаптира на база измерените нива на кръвната захар. Бавното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Максималната препоръчвана доза метформин хидрохлорид е 2 g дневно, разделени на 2 или 3 приема.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна пре-кома;
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 60 ml/min)
- Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като:
 - дехидратация,
 - тежка инфекция,
 - шок
- Остри или хронични състояния, които могат да предизвикат тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или респираторна недостатъчност,
 - скорошен 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 метаболитно усложнение (висока смъртност при липса на своевременно лечение), което може да се появи поради кумулирането на метформин. Описаните случаи на лактатна ацидоза са главно при пациенти на метформин с изразена бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза могат и трябва да се намалят чрез оценяване и на други, свързани рискови фактори като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерна употреба на алкохол, чернодробна недостатъчност и състояния свързани с хипоксия.



Диагноза

Рискът от лактата ацидоза трябва да се има предвид и в случай на неспецифични признаци като мускулни крампи с храносмилателни разстройства като абдоминална 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 и повишена анионна празнина и съотношение лактат/ пируват. При съмнение за метаболитна ацидоза, приемът на метформин трябва да се преустанови и пациента да се хоспитализира незабавно (виж т. 4.9).

Бъбречна функция:

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, креатининовия клирънс (това може да бъде оценено от нивата на серумния креатин с помощта на формулата на Cockcroft-Gault) трябва да се измерят преди началото на лечението и редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция,
- поне 2 до 4 пъти годишно при пациенти с ниво на креатининов клирънс на долна граница на нормата и при пациенти в напреднала възраст.

Влошаването на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст е често и асимптоматично. Специално внимание е необходимо когато е възможно нарушаване на бъбречната функция, например при започване на антихипертензивно лечение с диуретици или при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

Приложение на йод-съдържащи контрастни средства

Поради това, че вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни средства при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приема на метформин трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се прилага отново до 48 часа след това и само след изследване и установяване на нормална бъбречната функция (виж точка 4.5).

Хирургични интервенции

Приема на метформин трябва да бъде спрян 48 часа преди определени хирургични интервенции 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 само при установена нормална бъбречна функция.

Други предпазни мерки

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на приема на въглехидрати през деня. Пациентите с надномермено тегло трябва да продължат с ниско калоричен хранителен режим.
- Обичайните лабораторни изследвания за проследяване на диабета трябва да се извършват редовно
- Самостоятелно метформин не причинява хипогликемия, но се препоръчва повишено внимание, когато се използва в комбинация с инсулин или други перорални антидиабетни средства (например сулфонилурейни или меглитиниди.)

Деца и юноши

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

По време на едногодишни контролирани клинични изследвания не е установено влияние на метформин върху израстването и пубертета, но няма данни от по-продължителни изследвания по този специфичен въпрос. Ето защо е необходимо внимателно проследяване на ефекта на метформин върху тези параметри при деца, лекувани с метформин, особено при деца в предпубертет.



Деца на възраст между 10 и 12 години

Само 15 деца на възраст между 10 и 12 години са били включени в контролирани клинични изследвания, провеждани с деца и юноши. Въпреки, че ефикасността и безопасността на метформин при тези деца не се е различавала от ефикасността и безопасността при по-големи деца и юноши, препоръчва се специално внимание когато се предписва на деца на възраст между 10 и 12 години.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва едновременно приложение с

Алкохол

Остра алкохолна интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случай на:

- гладуване и недохранване;
- чернодробна недостатъчност.

Да се избягва консумацията на алкохол или алкохол-съдържащи лекарствени продукти.

Йод-съдържащи контрастни средства

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни средства може да доведе до бъбречна недостатъчност, водеща до кумулиране на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза.

Приложението на метформин трябва да бъде преустановено преди или по време на изследването и да не се прилага отново до 48 часа след това и само след изследване и установяване на нормална бъбречна функция (виж точка 4.4).

Комбинации, изискващи внимание при употреба

- Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност като глюкокортикоиди системно или за локално приложение) и симпатикомиметици . Може да се наложи нивото на кръвната захар да се проследява по-често, особено при започване на лечението. При необходимост се коригира дозата на метформин по време на лечението със съответните лекарствени продукти.
- Диуретиците, особено бримковите диуретици, може да увеличат риска от лактатна ацидоза поради потенциала им да намаляват бъбречната функция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Неконтролираният диабет по време на бременност (гестационна или постоянна) се свързва с повишен риск от вродени аномалии и пренатална смърт.

Ограничените данни за употребата на метформин при бременни жени не показват риск от вродени аномалии. Изследванията върху животни не са показали вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното и фетално развитие, раждането и постнаталното развитие.

Ако пациентката планира да забременее и по време на бременността, се препоръчва диабетът да не се лекува с метформин, а да се използва инсулин за поддържане на нивата на кръвната захар възможно най-близо до нормалните, с цел намаляване на риска от малформации на ембриона.

Кърмене:

Метформин се екскретира в майчиното мляко. Не са били наблюдавани нежелани реакции при кърмените новородени/бебета. Обаче, тъй като има само ограничени данни, кърменето не се



препоръчва по време на лечение с метформин. Решение дали да се прекрати кърменето трябва да се вземе като се прецени ползата от кърмене и потенциалния риск от нежелани ефекти върху детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията с метформин не води до хипогликемия и поради това не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Независимо от това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия когато метформин се използва в комбинация с други антидиабетни средства (сулфонилурейни, инсулин, меглитиниди).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При лечение с метформин могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции. Честотата е дефинирана както следва:

Много чести	($\geq 1/10$)
Чести	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечести	($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Редки	($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Много редки	($< 1/10000$)

С неизвестна честота (не може да бъде определена от наличните данни)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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. Тези нежелани реакции се наблюдават най-често при започване на лечението и в повечето случаи отшумяват спонтанно. За да се избегне появата им се препоръчва метформин да се приема 2 или 3 пъти дневно по време или след хранене. Бавното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

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

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки: Лактатна ацидоза (виж точка 4.4).

Понижена абсорбция на витамин В12 с понижени серумни нива при продължителна употреба на метформин. Препоръчва се обсъждане на такава етиология, ако пациента е с мегалобластна анемия.

Хепато-билиарни нарушения:

Много редки: Единични доклади за абнормални резултати от изследвания на чернодробната функция или хетатит, отшумяващи при прекратяване на лечението с метформин.

Педиатрична популация

В публикации, пост-маркетингови данни и в контролирани клинични изследвания в ограничена педиатрична популация на възраст 10 до 16 години, лекувани в продължение на 1 година



наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са подобни по вид и тежест на тези наблюдавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Не е наблюдавана хипогликемия при дози на метформин до 85 g, въпреки, че при тези обстоятелства е наблюдавана лактатна ацидоза. Голямо предозиране с метформин или съпътстващия риск може да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние, което трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: перорални антидиабетични средства, бигваниди
АТС код: A10BA02

Метформин е бигванид с антихипергликемично действие, понижаващ както базалната така и постпрандиалната кръвна захар. Не стимулира секрецията на инсулин и поради това не предизвиква хипогликемия.

Метформин действа чрез 3 механизма:

- (1) намаляване на синтеза на глюкоза в черния дроб като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата;
- (2) в мускулите, като повишава чувствителността към инсулин, подобрявайки периферното поемане и усвояване на глюкозата;
- (3) забавя абсорбцията на глюкоза в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген като въздейства върху гликоген-синтеза.

Метформин повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни преносители на глюкоза (GLUTs).

При хора, независимо от действието върху гликемията, метформин има благоприятен ефект върху липидния метаболизъм. Това е наблюдавано в терапевтични дози, в контролирани със средна и голяма продължителност клинични проучвания: метформин понижава общия хорестерол и нивата на триглицеридите.

Клинична ефикасност

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочните ползи от интензифицирания контрол на кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех от приложението само на диета, показва:

- значително намаляване на абсолютния риск от всякакви държаци се на диабета усложнения в групата на метформин (29.8 случая/ 1000 пациента-годишно) при сравнение с диета, прилагана самостоятелно (43.3 случая/1000 пациента-годишно), $p=0.0023$ и спрямо комбинирани групи сулфунилурейни и инсулин монотерапия (40.1 случая/1000 пациента-годишно), $p=0.0034$;
- значително понижение на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 13.5 случая/1000 пациента-годишно, диета самостоятелно 12.7 случая/1000 пациента-годишно $p=0.017$;
- значително понижаване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13.5 случая/1000 пациента-годишно при сравнение с диета, приложена самостоятелно 20.6 случая/1000 пациента-



годишно ($p=0.011$) и спрямо комбинирани групи сулфанилурейни и инсулин монотерапия 18.9 случая/1000 пациента-годишно ($p=0.021$)
- значително понижаване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 случая/1000 пациента-годишно, диета самостоятелно 18 случая/1000 пациента-годишно ($p=0.01$).

За метформин като второ средство на избор, в комбинация със сулфанилурейя, не са доказани ползи по отношение на клиничния изход.

Комбинация на метформин и инсулин е използвана при селектирани пациенти с диабет тип 1, но клинични ползи от тази комбинация не са официално установени.

Педиатрична популация

Контролирани клинични проучвания при ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, лекувани в продължение на 1 година, показват подобен отговор на гликемичния контрол, на този при възрастни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорална доза метформин хидрохлорид T_{max} се достига до 2.5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg таблетки метформин хидрохлорид е приблизително 50-60% при здрави индивиди. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фецеса е 20-30%.

След перорално приложение абсорбцията на метформин хидрохлорид е наситена и непълна. Предполага се, че фармакокинетиката на метформин хидрохлорид е нелинейна.

При препоръчаните дози метформин хидрохлорид и схеми на дозиране, равновестни плазмени концентрации се достигат от 24 до 48 часа и обикновено са по-ниски от 1 микрограм/ml. При контролирани клинични изследвания максималните плазмени нива на метформин хидрохлорид (C_{max}) не надвишават 4 микрограма/ml, дори при максимална доза.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин хидрохлорид. След приложение на доза от 850 mg са наблюдавани 40% по-нисък пик на плазмената концентрация, 25% понижение на AUC (площта под кривата) и 35 минутно удължаване на времето за достигане на максимална плазмена концентрация. Клиничното значение на тези находки не е известно.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин хидрохлорид се разпределя между еритроцитите. Пиковите нива в кръвта са по-ниски от пиковите нива в плазмата и се появяват приблизително по едно и също време. Червените кръвни телца най-вероятно представляват вторичен компартмент на разпределение. Средният обем на разпределение (V_d) е в интервала 63-276 l.

Биотрансформация

Метформин хидрохлорид се екскретира непроменен в урината. При хора не се идентифицирани метаболити.

Елиминиране

Бъбречният клиранс на метформин хидрохлорид е > 400 ml/min, което показва, че метформин хидрохлорид се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение крайния елиминационен полуживот е приблизително 6.5 часа.



Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс се понижава пропорционално на този на креатинина и така елиминационният полуживот се удължава, като води до повишени нива на метформин хидрохлорид в плазмата.

Деца и юноши

Изследване при еднократна доза: след еднократна доза 500 mg метформин хидрохлорид педиатричните пациенти са показали фармакокинетичен профил подобен на този при здрави възрастни.

Изследване с многократно дозиране: Данните са ограничени до едно изследване. След многократно дозиране на 500 mg метформин хидрохлорид два пъти дневно за 7 дни при педиатрични пациенти, максимална плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC_{0-t}) са понижени съответно с приблизително 33% и 40% при сравнение с възрастни с диабет, които са приемали многократни дози от 500 mg два пъти дневно за 14 дни. Поради това, че дозата се титрира индивидуално на база на гликемичния контрол, това има ограничено клинично значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Повидон

Магнезиев стеарат

Филмиво покритие:

Хипромелоза

Макрогол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Нормаглик 500 mg:

20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 или 400 филмирани таблетки, опаковани в блистери от PVC / PVdC / Al, всеки блистер съдържа 10 или 14 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmaswiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Нормаглик 500 mg: 20090026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2012

