# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метфодиаб 500 mg филмирани таблетки

Metfodiab 500 mg film-coated tablets

Метфодиаб 850 mg филмирани таблетки

Metfodiab 850 mg film-coated tablets

Метфодиаб 1 000 mg филмирани таблетки

Metfodiab 1 000 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Всяка филмирана таблетка Метфодиаб 1 000 mg съдържа 1 000 mg метформинов хидрохлорид *(metformin hydrochloride).*

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Метфодиаб 500 mg: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис “MF” от едната страна.

Метфодиаб 850 mg: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с надпис “МН” от едната страна.

Метфодиаб 1 000 mg: бели, овални с форма на капсула, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и „М” и „Т” от всяка страна на делителната черта.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет тип 2, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само с диета и физическа активност не може да се постигне адекватен гликемичен контрол.

* При възрастни, метформин филмирани таблетки може да се използва като монотерапия или в комбинация с други перорални противодиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
* При деца от 10-годишна възраст и юноши, метформин филмирани таблетки може да се използва като монотерапия или в комбинация с инсулин.

При възрастни пациенти с диабет тип 2, лекувани с метформин, като терапия от първа линия след неуспех на диетата се наблюдава намаляване на диабетите усложнения (вж. точка 5.1).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

*Дозировка*

*Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR≥ 90 ml/min)*

*Монотерапия и комбинирано лечение с други перорални противодиабетни средства*

* Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно по време на хранене или след това.
* След 10 до 15 дни дозата трябва да се коригира въз основа на показателите на глюкозата в кръвта. Бавното повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост. При пациенти, които приемат висока доза метформин (2 до 3 g дневно) е възможно да се заместят 2 (две) филмирани таблетки Метфодиаб от 500 mg с 1 (една) филмирана таблетка Метфодиаб от 1 000 mg.
* Максималната препоръчителна доза метформииов хидрохлорид е 3 g дневно, разпределена на три приема.
* Ако се планира преминаване от един перорален противодиабетен лекарствен продукт към друг: приемът на другия лекарствен продукт се прекратява и се започва прием на метформииов хидрохлорид в горепосочените дози.

*Комбинация с инсулин:*

Възможна е употребата на метформин и инсулин в комбинирана терапия за постигане на по- добър контрол върху кръвната захар. Метформииов хидрохлорид се прилага в обичайната начална доза от 500 mg или 850 mg 2 или 3 пъти дневно, а дозировката на инсулина се определя въз основа на показателите на кръвната захар.

Пациенти в старческа възраст; тъй като при пациенти в старческа възраст бъбречната функция може да бъде намалена, дозата на метформин трябва да се определя въз основа на бъбречната функция. Необходимо е редовно да се изследва бъбречната функция (вж. точка 4.4).

*Бъбречно увреждане*

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по­нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по- често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки З-6 месеца.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| GFR ml/min | Обща максимална дневна доза (да се раздели на 2-3 дневни дози) | Допълнителни съображения |
| 60-89 | 3 000 mg | Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция. |
| 45-59 | 2 000 mg | Факторите, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4) трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин.  Началната доза е най-много половината от максималната доза. |
| 30-44 | 1 000 mg |
| <30 | — | Метформин е противопоказан |

***Деца и юноши***

*Монотерапия и комбинирана терапия с инсулин*

* Метформин филмирани таблетки може да се използва при деца от 10-годишна възраст и при юноши.
* Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид веднъж дневно, прилагана по време на или след хранене.
* След 10-15 дни дозата трябва да се коригира въз основа на показателите на кръвната захар. Бавното повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост. Максималната препоръчителна доза метформииов хидрохлорид е 2 g дневно, разделена в 2 или 3 приема.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към метформин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
* Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза));Тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 ml/min);
* Остри състояния, които могат да окажат влияние върху бъбречната функция, като: дехидратация, тежка инфекция, шок;
* Остри или хронични заболявания, които могат да предизвикат тъканна хипоксия, като: сърдечна или дихателна недостатъчност, наскоро претърпян миокарден инфаркт, шок;
* Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

|  |
| --- |
| *Лактатна ацидоза:*  Лактатната ацидоза е много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.  В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приемът на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.  Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).  Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно pH (<7,35), повишени нива на плазмения лактат (>5 mmol/1) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.  Лекарите трябва да предупреждават пациента за риска и за симптомите на лактатна ацидоза. |

*Бъбречна функция*

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това, вж. точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR <30 ml/мин и трябва да бъде временно спрян при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, (вж. точка 4.3).

*Приложение на йодирани контрастни вещества*

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст- индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.5.

*Операция*

Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна..

*Други предпазни мерки*

Всички пациенти трябва да продължат да спазват диетата с редовно разпределяне на приема на въглехидрати през целия ден. Пациенти с наднормено тегло трябва да продължат да спазват нискокалорична диета.

Необходимо е редовно да се провеждат обичайните лабораторни изследвания за контрол на диабета.

Монотерапията с метформин не предизвиква хипогликемия, но е необходимо повишено внимание, когато се използва в комбинация с инсулин или други перорални противодиабетни средства (напр. сулфанилуреЙни продукти или меглитиниди).

*Деца и юноши*

Диагнозата захарен диабет тип 2 трябва да се потвърди преди да започне лечение с метформин. Не е установен ефект на метформин върху растежа и пубертета по време на 1-годишни контролирани клинични проучвания, но няма данни от продължителни проучвания по тези специфични показатели. Ето защо се препоръчва внимателно проследяване на ефекта на метформин върху тези показатели при деца, лекувани с метформин, особено деца в пред- пубертетна възраст.

*Деца на възраст между 10 и 12-години*

Само 15 деца на възраст между 10 и 12 години са били включени в контролирани клинични проучвания, проведени сред деца и юноши. Въпреки, че ефикасността и безопасността на метформин при тези деца не се различават от ефикасността и безопасността при по-големи деца се препоръчва особено внимание, когато лекарството се предписва на деца между 10-12 години.

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

*Не се препоръчва едновременна употребата с:*

*Алкохол*

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност.

Консумация на алкохол и алкохол-съдържащи лекарства трябва да се избягва.

*Йодирани контрастни вещества*

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.4.

*Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба*

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

При употреба на лекарствени продукти с присъща хипергликемична активност, като глюкокортикоиди (за системно и локално приложение) и симпатомиметици се изисква по-чест контрол на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на метформин може да се коригира по време на терапията със съответните лекарствени продукти.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Неконтролираният диабет по време на бременност (гестационен или постоянен) се свързва с повишен риск от вродени аномалии и перинатална смъртност.

Ограничените данни за употребата на метформин при бременни жени не показват повишен риск от вродени аномалии. Проучвания върху животни не показват увреждащи ефекти върху бременността, ембрионалното или фетално развитие, раждането или следродовото развитие. Когато пациентката планира бременност и по време на бременността се препоръчва диабетът да не се лекува с метформин, а да се използва инсулин за поддържане на стойностите на кръвната захар по възможност най-близко до нормалните, за да се намали риска от малформации на плода.

### Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата при хора. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при кърмените новородени/бебета. Въпреки това, поради ограничените данните, по време на лечение с метформин кърменето не се препоръчва. Решението дали да се прекрати кърменето трябва да се вземе след като се прецени съотношението между ползата от кърменето и потенциалния риск за поява на нежелани лекарствени реакции у детето.

### Фертилитет

Фергилитетът на мъжки или женски плъхове не се повлиява от метформин, приложен в дневни дози, по-високи от 600 mg/kg, което се равнява на около три пъти максималната препоръчвана дневна доза при хора, изчислена въз основа на площта на телесната повърхност.

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

Монотерапията с метформин не предизвиква хипогликемия и затова не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато метформин се използва в комбинация с други противодиабетни средства (напр. сулфанилурейни продукти, инсулин или меглитиниди).

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции могат да настъпят по време на лечение с метформин. Групирането им по честота е както следва: много чести: ≥1/10; чести ≥1/100, <1/10; нечести

≥1/1 000, <1/100; редки ≥1/10 000, <1/1 000; много редки <1/10 000; с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки:

* Лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).
* Намалена абсорбция на витамин В12 с понижаване на серумните концентрации при продължителна употреба на метформин. Препоръчва се да се вземе под внимание такава етиология, ако пациентът има признаци на мегалобластна анемия.

Нарушения на нервната система:

*Чести:* промяна във вкуса

Стомашно-чревни нарушения:

*Много чести:*

* Гастроинтестинални нарушения, като гадене, повръщане, диария, болка в областта на корема и загуба на апетит. Тези нежелани лекарствени реакции се наблюдават най-често в началото на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно. За да се предотврати тяхното настъпване, се препоръчва метформин да се приема в 2 или 3 дневни дози по време на или след хранене. Бавното повишаване на дозата може също и да подобри стомашно-чревната поносимост.

Хепатобилиарни нарушения:

*Много редки:*

* Съществуват изолирани съобщения за промени в показателите на чернодробната функция или хепатит, които отзвучават след прекратяване на приема на метформин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*Много редки:*

* Кожни реакции, като еритема, пруритус, уртикария.

Педиатрична популация

В публикувани и постмаркетингови данни и в контролирани клинични изпитвания, проведени при ограничена педиатрична популация на възраст 10 до 16 години, лекувани в продължение на 1 година, се съобщава за нежелани събития, които по естество и тежест са като тези, наблюдавани при възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул., Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Не е наблюдавана хипогликемия при употреба на метформииов хидрохлорид в дози до 85 g, въпреки че има съобщения за лактатна ацидоза при такива обстоятелства. Предозирането с високи дози метформииов хидрохлорид или съпътстващите рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза изисква спешна медицинска намеса и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформин е хемодиализата.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, понижаващи глюкозата в кръвта, вкл. инсулин. Бигваниди, АТС код: А10ВА02.

Метформинов хидрохлорид е бигванид с антихипергликемични ефекти, като понижава както базалното, така и постпрандиалното ниво на кръвната захар. Той не стимулира секрецията на инсулин и затова не предизвиква хипогликемия.

Метформин действа по 3 механизма:

1. Понижава продукцията на глюкоза в черния дроб, като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата.
2. Повишава чувствителността към инсулин в мускулатурата, като по този начин подобрява периферната абсорбция на кръвната захар и усвояването й.
3. Забавя интестиналната абсорбция на глюкозата.

Метформин стимулира вътреклетъчния гликогенен синтез, като действа върху гликогенсинтетазата. Метформин повишава преносния капацитет на всички известни видове мембранни глюкозни транспортери (GLUT).

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин оказва благоприятен ефект върху липидния метаболизъм. Това е показано в терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични изпитвания: метформин понижава стойностите на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите. Подобно действие не е установено при формата с удължено освобождаване, вероятно поради вечерния прием и може да се наблюдава увеличение на триглицеридите.

*Клинична ефикасност:*

Проспективното рандомизирано проучване на диабета (UKPDS) доказва дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2, лекувани с метформин с незабавно освобождаване след липса на ефект от диетата.

Анализът на резултатите при пациенти със свръхтегло, лекувани с метформин след неуспех на използването само на диета, показва:

* значително понижаване на абсолютния риск от всякакви свързани с диабета усложнения в групата на метформин (29,8 събития/100 пациентогодини) в сравнение с използване само на диета (43,3 събития/1000 пациентогодини), р=0,0023, и в сравнение с групите на комбинирано лечение със сулфанилурейни продукти и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), р=0,0034.
* значително намаляване на абсолютния риск на свързаната с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини, р=0,017;
* значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини в сравнение с диета самостоятелно 20,6 събития/1 000 пациентогодини (р=0,011) и в сравнение с групи на комбинирано лечение със сулфанилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини (р=0,021);
* значително намаляване на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, самостоятелна диета 18 събития/1 000 пациентогодини (р=0,01).

Не е доказана клиничната полза от употребата на метформин, като терапия от втора линия, в комбинация със сулфанилурея.

При подбрани пациенти с диабет тип 1 е използвана комбинацията от метформин и инсулин, но клинична полза не е установена.

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

След прием на перорална доза метформин, Tmax се достига след 2,5 часа. При здрави индивиди абсолютната бионаличност след прием на таблетка от 500 mg или 850 mg метформииов хидрохлорид е приблизително 50-60%. След перорален прием, неабсорбираната фракция, която остава във фекалиите е 20-30%.

След перорален прием, абсорбцията на метформин е наситена и непълна, което показва, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчваните дози и дозови схеми на метформин, плазмените концентрации в равновесно състояние се достигат в рамките на 24 до 48 часа и обикновено са под 1 μg/ml. В контролирани клинични изпитвания, максималните плазмени концентрации (Сmax) на метформин не надвишават 4 μg/ml, дори при максимални дози.

Приемът на храна намалява степента и леко забавя абсорбцията на метформин. След прилагане на доза от 850 mg, се наблюдава 40% по-ниска максимална плазмена концентрация, понижаване с 25% на AUC (площта под кривата) и 35-минутно удължаване на времето за достигане на максимална плазмена концентрация. Не е известна клиничната значимост на тези данни.

### Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Максималната концентрация в кръвта е по-ниска отколкото в плазмата и се проявява приблизително по едно и също време. Червените кръвни клетки по всяка вероятност са вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (Vd) варира между 63-276 1.

### Биотрансформация:

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

### Елиминиране:

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием, явният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато бъбречната функция е увредена, бъбречният клирънс се намалява пропорционално на креатининовия клирънс и затова елиминационният полуживот се удължава, което води до повишени плазмени концентрации на метформин.

Деца и юноши:

Изпитване с еднократна доза: След прием на еднократни дози метформин от 500 mg, фамакокинетичният профил при педиатричните пациенти е като този, наблюдаван при здрави възрастни индивиди.

Изпитване с многократни дози: данните са ограничени само до едно проучване. След прилагане на многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти, максималните плазмени концентрации (Cmax) и системната експозиция (AUC0-t) се понижават с около 33% и 40% съответно, в сравнение с тези при възрастни диабетици, които получават многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата се титрира индивидуално въз основа на гликемичния контрол, тези резултати са с ограничена клинична значимост.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват, че няма специална опасност за хората, като тези данни се основават на стандартните изследвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavikurvegi 76-78,

220 Hafharfjordur,

Исландия

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Таблетки от 500 mg - per. № 20110137

Таблетки от 850 mg - per. № 20110138

Таблетки от 1 000 mg - per. № 20110139

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

Дата на първо разрешаване: 07.03.2011 г.

Дата на последно подновяване: 08.06.2016 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА