

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**  
**МЕТFODIAB**  
**МЕТФОДИАБ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Metfodiab 500 mg film-coated tablets  
Метфодиаб 500 mg филмирани таблетки  
Metfodiab 850 mg film-coated tablets  
Метфодиаб 850 mg филмирани таблетки

PY-20040685

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
<small>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</small>	
Към РУ	П-6846
	04 02 2010
46	18.01.2010

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Активно вещество в една филмирана таблетка:  
Метфодиаб 500 mg филмирани таблетки - метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) 500 mg.  
Метфодиаб 850 mg филмирани таблетки - метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) 850 mg.

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

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирани таблетки

*Описани*

Метфодиаб 500 mg - почти бели до бледо жълти филмирани таблетки с диаметър 12 mm, изпъкнали, с делителна черта от едната страна.  
Метфодиаб 850 mg - почти бели до бледо жълти филмирани таблетки с диаметър 14 mm, изпъкнали от едната страна с надпис W.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Лечение на тип 2 захарен диабет при възрастни, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само с диета и физически упражнения не се постига адекватен гликемичен контрол.

Метфодиаб може да се използва като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.

Демонстрирано е намаляване на усложненията на диабета при лечение с метформин на пациенти с диабет тип 2 и наднормено тегло, като първо средство на избор след неуспех от диетата (вж. 5.1).

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

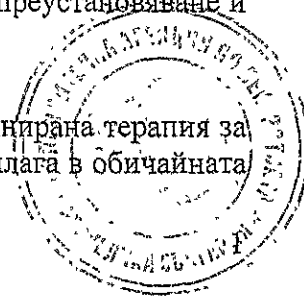
*Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни лекарства*

*Възрастни:* Обичайната начална доза е една филмирана таблетка 2 или 3 пъти дневно, прилагана по време или след хранене. След 10-15 дни от началото на лечението дозата трябва да се коригира според нивата на кръвната захар. Постепенното повишение на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост. Максималната препоръчителна доза Метфодиаб е 3 g дневно.

При преминаване от друго перорално антидиабетно лекарство, трябва да се има предвид постепенното намаляване на дозата на другото лекарство и преустановяване и постепенното въвеждане на Метфодиаб в посочените по-горе дози.

*Комбинация с инсулин*

*Възрастни:* Метфодиаб и инсулин могат да се използват като комбинирана терапия за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Метфодиаб се прилага в обичайната



доза от една филмирана таблетка 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се прецизира според нивата на кръвната захар.

*Напреднала възраст:* Тъй като има потенциален риск за намалена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст, дозата на Метфодиаб трябва да се коригира според бъбречната функция. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция (вж.4.4).

*Деца:* Поради липса на данни, метформин не трябва да се използва при деца.

### 4.3 Противопоказания

Приложението на Метфодиаб е противопоказно при:

- свръхчувствителност към metformin hydrochloride или към някое от помощните вещества на продукта.
- диабетна кетоацидоза, диабетна прекома.
- бъбречна недостатъчност или нарушена бъбречна функция (нива на серумния креатинин > 135  $\mu\text{mol/l}$  при мъже и >110  $\mu\text{mol/l}$  при жени).
- остри състояния с риск за увреждане на бъбречната функция, като:
  - дехидратация
  - тежка инфекция
  - шок
- втресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни материи (вж. 4.4).
- остри и хронични заболявания, които могат да доведат до тъканна хипоксия, като:
  - сърдечна или дихателна недостатъчност
  - пресен миокарден инфаркт
  - шок
- чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.
- кърмене.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (висока смъртност при липса на незабавно лечение) метаболитно усложнение, което настъпва поради акумулация на метформин. Съобщенията за случай на лактатна ацидоза при пациенти на метформин се наблюдават главно при диабетици с тежка бъбречна недостатъчност. Честотата на лактатната ацидоза може и трябва да бъде намалена чрез преценка и на съпътстващите рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност и всички състояния, свързани с хипоксия.

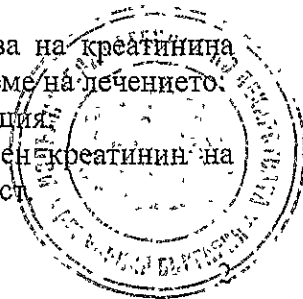
#### Диагноза

Лактатната ацидоза се проявява с ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни изследвания показват ниско рН на кръвта, нива на плазмения лактат над 5 mmol/l, увеличени аниони и съотношение лактат/пируват. Ако се подозира метаболитна ацидоза, метформин трябва да се преустанови и пациентът незабавно трябва да се хоспитализира (вж. 4.9).

#### Бъбречна функция

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, серумните нива на креатинина трябва да се определят преди започване на лечението и редовно по време на лечението:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция
- поне два до четири пъти годишно при пациенти със серумен креатинин на горната граница на нормата и при пациенти в напреднала възраст



Намалената бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст е честа и асимптоматична. Специално внимание е необходимо в случаи, при които може да се наруши бъбречната функция, например при започване на антихипертензивно или диуретично лечение и при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС).

#### Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества

Тъй като вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни вещества при рентгенологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приложението на метформин трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се прилага повторно до 48 часа след това, и то само след изследване и установяване на нормална бъбречна функция.

#### Хирургични интервенции

Приложението на метформин трябва да бъде преустановено 48 часа преди определени хирургични операции с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението започва отново не по-рано от 48 часа след операцията или след пероралното хранене и само при установена нормална бъбречна функция.

#### Други предпазни мерки

Всички пациенти трябва да продължат да спазват диетата си с равномерно разпределен прием на въглехидрати през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат да спазват диетата, ограничаваща калориите.

Обичайните лабораторни тестове за проследяване на диабета трябва да се правят редовно.

Метформин сам по себе си никога не причинява хипогликемия; необходимо е внимание при приложението му в комбинация с инсулин или сулфанилурейни лекарства.

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

#### **Комбинации, които не се препоръчват**

##### *Алкохол*

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

- гладуване и недोхранване;
- чернодробна недостатъчност.

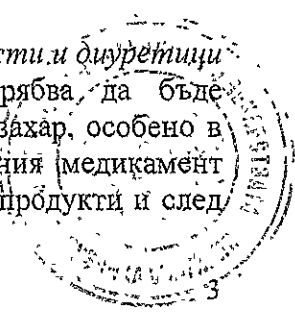
Приемът на алкохол и на алкохол-съдържащи лекарствени продукти трябва да се избягва.

##### *Йод-съдържащи контрастни вещества*

Вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност и до кумулация на метформин и риск от лактатна ацидоза. Приложението на метформин трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се прилага повторно до 48 часа след това, и то само след изследване и установяване на нормална бъбречна функция.

#### **Комбинации, изискващи внимателно приложение**

*Глюкокортикоиди (за системно и локално приложение), бета-2-агонисти и диуретици* притежават вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде информиран и трябва да се проследява по-често нивото на кръвната захар, особено в началото на лечението. При необходимост, дозата на антидиабетния медикамент трябва да бъде коригирана по време на терапия с други лекарствени продукти и след тяхното преустановяване.



*АСЕ-инхибиторите* могат да понижат нивата на кръвната захар. При необходимост, дозата на антидиабетния медикамент трябва да бъде коригирана по време на лечението с други лекарствени продукти и след тяхното преустановяване.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

##### *Бременност*

До момента няма налични епидемиологични данни. Проучванията върху животни не показват вреден ефект по отношение на бременността, ембрионалното и феталното развитие, процеса на раждане и постнаталното развитие (вж. 5.3).

Ако пациентката планира да забременее, както и по време на бременността, диабетът не трябва да се лекува с метформин, а за поддържане на нивата на кръвната захар близо до нормата трябва да се използва инсулин с цел намаление на риска от малформации на плода, асоциирани с наднормени нива на кръвната захар.

##### *Кърмене*

Метформин се излъчва в млякото на кърмещи плъхове. Липсват подобни данни при хора и трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приложението на метформин, като се има предвид значението на лекарството за майката.

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

Монотерапията с метформин не води до хипогликемия и поради това няма ефект върху 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 лекарства (сулфанилурейни, инсулин, репаглинид).

#### **4.8 Нежелани реакции**

##### *Гастроинтестинални нарушения*

Много чести (>1/10):

Гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит.

Наблюдават се най-често в началото на лечението и в повечето случаи отшумяват спонтанно. За да се профилактират тези гастроинтестинални симптоми се препоръчва метформин да се приема 2-3 пъти дневно по време или след хранене.

Постепенното повишение на дозата също може да подобри гастроинтестиналната поносимост.

Чести (>1/100, <1/10):

Метален вкус (3%).

##### *Нарушения на храненето и метаболизма*

Много редки (<1/10 000):

Понижена резорбция на витамин В<sub>12</sub> с понижени плазмени нива е наблюдавано при пациенти, лекувани продължително време с метформин и по принцип не е от клинично значение.

Лактатната ацидоза (0.03 случая на 1000 пациенто-години) е много рядка (вж. 4.4).

##### *Хепато-билиарни нарушения*

Промени във функционалните чернодробни тестове или хепатит могат да се наблюдават, но се нормализират след прекратяване на лечението с метформин.

##### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Много редки (<1/10 000):

Лека еритема при пациенти със свръхчувствителност. Съобщавани са също така и случаи на кожни реакции като пруритус и уртикария.



#### 4.9 Предозиране

Хипогликемия не е наблюдавана при дози на метформин до 85 g, въпреки че в такива случаи е наблюдавана лактатна ацидоза. Прием на много големи дози или съпътстващи рискови фактори могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние, което трябва да се лекува в болнична обстановка. Най-ефективният начин за отстраняване на лактата и метформина е хемодиализата.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: перорални лекарства, понижавачи кръвната захар, бигваниди. АТС код: A10BA02.

Метформин е бигванид с антихипергликемичен ефект, понижавач както базалната, така и постпрандиалната кръвна захар. Той не стимулира секрецията на инсулин и поради това не води до хипогликемия.

Метформин действа чрез три механизма:

1. Намалява синтеза на глюкоза в черния дроб, като инхибира глюконеогенезата и гликогенолизата.
2. Подобрява периферното поемане и усвояване на глюкозата от мускулите, като повишава чувствителността към инсулин.
3. Забавя резорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира вътреклетъчната синтеза на гликоген, като въздейства върху гликоген-синтетазата. Метформин повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни преносители на глюкозата (GLUT).

При хора, независимо от действието си върху гликемията, метформин оказва благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е демонстрирано с терапевтични дози в контролирани проучвания със средна или голяма продължителност: метформин понижава нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите.

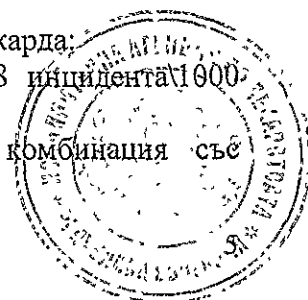
#### Клинична ефективност:

Проспективно рандомизирано (UKPDS) проучване установява дългосрочните ползи от интензифицирания контрол на кръвната захар при диабет тип 2:

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

- сигнификантно намаление на абсолютния риск за всички усложнения, свързани с диабета в групата, лекувана с метформин (29.8 инцидента/1000 пациенто-години), спрямо приложение само на диета (43.3 инцидента/1000 пациенто-години),  $p=0.0023$  и спрямо комбинирани групи - сулфанилурейни и монотерапия с инсулин (40.1 инцидента/1000 пациенто-години),  $p=0.0034$ .
- сигнификантно намаление на абсолютния риск за смъртност, причинена от диабет: метформин 7.5 инцидента/1000 пациенто-години, а само диета – 12.7 инцидента/1000 пациенто-години,  $p=0.017$ .
- сигнификантно намаление на абсолютния риск за обща смъртност: метформин 13.5 инцидента/1000 пациенто-години, спрямо само диета – 20.6 инцидента/1000 пациенто-години ( $p=0.011$ ) и спрямо комбинирани групи - сулфанилурейни и монотерапия с инсулин – 18.9 инцидента/1000 пациенто-години ( $p=0.021$ ).
- сигнификантно намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 инцидента/1000 пациенто-години, само диета – 18 инцидента/1000 пациенто-години ( $p=0.01$ ).

За метформин, използван като второ средство на избор, в комбинация със сулфанилурейни, не са доказани ползи за клиничния изход.



Комбинацията от метформин и инсулин е прилагана при определени пациенти с диабет тип 1, но ползите от това лечение не са официално установени.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Резорбция:*

След перорално приложение на метформин,  $T_{max}$  се достига след 2.5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или на 850 mg метформин таблетки е около 50-60% при здрави индивиди. След перорално приложение, нерезорбираното количество, което се открива във фецеса е 20-30%.

След перорално приложение, резорбцията на метформин се насища и е непълна. Приема се, че фармакокинетиката на резорбцията на метформин е нелинейна.

При обичайни дози и дозови схеми, steady state плазмени концентрации се постигат в рамките на 24 до 48 часа и по принцип са под 1  $\mu\text{g/ml}$ . В контролирани клинични проучвания, максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) на метформин не надвишават 4  $\mu\text{g/ml}$ , дори при максимални дози.

Храната намалява степента и леко забавя резорбцията на метформин. След приложение на доза от 850 mg метформин се наблюдава 40% по-ниска максимална плазмена концентрация, 25% намаление на площта под кривата AUC и 35 минути удължение на времето за достигане на максималната плазмена концентрация. Не е известно клиничното значение на това намаление.

### *Разпределение*

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пиковите нива в кръвта са по-ниски в сравнение с пиковите плазмени нива и се проявяват по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторично депо на разпределение. Средният обем на разпределение ( $V_d$ ) варира между 63 и 276 L.

### *Метаболизъм*

Метформин се екскретира непроменен с урината. При хора не са открити метаболити.

### *Елиминиране*

Бъбречният клирънс на метформин е  $>400 \text{ ml/min}$ , което показва, че метформин се елиминира с гломерулна филтрация и с тубулна секреция. След перорално приложение, терминалният полуживот е около 6.5 часа.

При нарушена бъбречна функция, бъбречният клирънс намалява в съответствие с този на креатинина и така елиминационният полуживот се удължава, което води до увеличени нива на метформин в плазмата.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват специфичен риск за хора, въз основа на стандартни проучвания за фармакология на безопасността, хронична токсичност, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Повидон

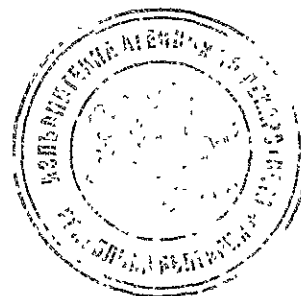
Полиетилен глицол 6000

Сорбитол

Магнезиев стеарат

Опадрай Y-1-7000

Парафин, твърд



**6.2. Несъвместимости**

Не са известни.

**6.3. Срок на годност**

5 (пет) години от датата на производство

**6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25<sup>0</sup> С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

**6.5. Данни за опаковката**

Метфодиаб филмирани таблетки 500 mg, по 10 в блистер от PVC/Alu фолио.

По 6 и 10 блистера в картонена кутия

Метфодиаб филмирани таблетки 850 mg по 10 в блистер от PVC/Alu фолио.

По 3, 6 и 10 блистера в картонена кутия

**6.6. Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне**

Няма.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Актавис ЕАД

ул. "Атанас Дуков" № 29

1407 София

България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Метфодиаб филмирани таблетки 500 mg

МА №: II-10166

Reg. №: 20040685

Метфодиаб филмирани таблетки 850 mg

МА №: II-10167

Reg. №: 20040686

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

22.12.2004

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юни, 2009 г.

