

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МЕТFODIAB  
МЕТФОДИАБ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ  
МЕТFODIAB 500 mg film-coated tablets  
МЕТФОДИАБ 500 mg филмирани таблетки

ИАЛ  
ОДОБРЕНО!  
ДАТА R-9076/27-11-08

МЕТFODIAB 850 mg film-coated tablets  
МЕТФОДИАБ 850 mg филмирани таблетки

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една филмирана таблетка: Метформинов хидрохлорид/  
Metformin hydrochloride/ 500 mg

Лекарствено вещество в една филмирана таблетка: Метформинов хидрохлорид/  
Metformin hydrochloride 850 mg

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. ПОКАЗАНИЯ

**Metfodiab** се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетични лекарствени продукти и инсулин за лечение на неинсулинозависим тип захарен диабет (при възрастни) със свръхтегло и затлъстяване, когато само диета и физически упражнения не са достатъчни за адекватен гликемичен контрол.

#### 4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

*Препоръчвани дози при монотерапия и комбиниране с други орални антидиабетни средства*

Обичайната начална доза е една таблетки 2-3 пъти дневно по време на хранене или след това. След 10-15 дни дозата може да се промени в зависимост от измерените стойности на глюкозата в кръвта.

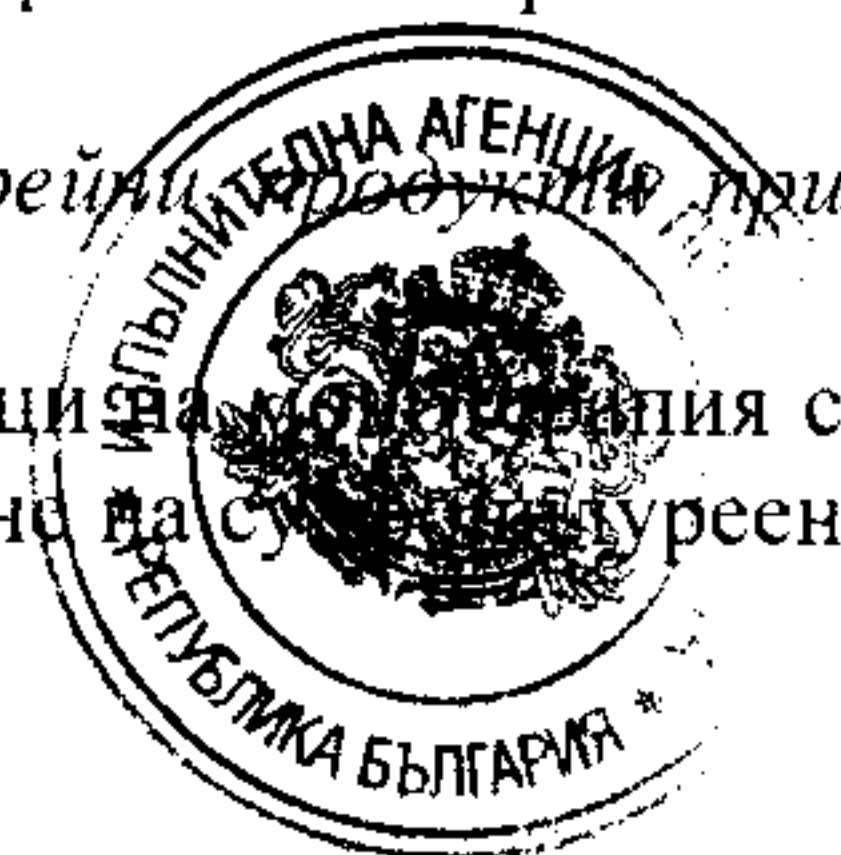
Максималната препоръчвана доза е 3 g дневно.

*Преминаване към друго антидиабетно лечение*

Когато пациентите преминават от стандартен перорален хипогликемичен продукт, различен от хлорпропамид, към **Metfodiab**, не се налага преходен период. Когато се преминава от лечение с хлорпропамид се налага наблюдение на пациента по време на първите две седмици поради задържане на хлорпропамид и риск от хипогликемия.

*Комбинирана терапия с **Metfodiab** и перорални сулфонилуреи при възрастни пациенти*

Ако пациентите не отговорят в продължение на четири седмици на комбинация с максимална доза **Metfodiab**, се прилага стъпаловидно прибавяне на сулфонилуреен



продукт. Трябва да се прецени минималната ефективна доза на всеки продукт. При комбинираното лечение рискът от хипогликемия, свързана с със сулфонилуресен продукт съществува, а може да бъде и повишен. Ако пациентите не показват задоволителен отговор на комбинираното лечение в продължение на един до три месеца с максимална доза **Metfodiab** и максимална доза сулфонилуресен продукт, трябва да се обсъждат алтернативи като включване на инсулин с или без **Metfodiab**.

*Комбинирана терапия с Metfodiab и инсулин при пациенти в напреднала възраст*  
**Metfodiab** се прилага в дози от 500 mg веднъж дневно при пациенти на инсулинова терапия. При пациенти с неадекватен отговор дозата трябва да се повиши с 500 mg след една седмица и с 500 mg на седмица до постигане на адекватен контрол. Максималната препоръчвана доза е 2500 mg. Препоръчва се намаляване на инсулиновата доза с 10% до 25% когато кръвно-захарното ниво на гладно достигне 120 mg/dL у пациенти на комбинирана терапия.

*Специфични групи пациенти*

**Metfodiab** не се препоръчва при бременни.

Началната и поддържаща доза при пациенти в напреднала възраст трябва да се съобрази с понижената бъбречна функция. Най-общо такива пациенти не се третират с максималната лечебна доза.

Поради липса на данни продуктът не се прилага при деца.

#### 4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

**Metfodiab** не се прилага при:

- Свръхчувствителност към продукта или към някои от помощните вещества;
- Бъбречни заболявания и бъбречна дисфункция (серумни нива на креатинина  $\geq 1,5$  mg/ml при мъже и  $\geq 1,4$  mg/ml при жени или абнормни нива на креатинина), които могат да се развият в следствие на кардиоваскуларен колапс, остър инфаркт на миокарда, септицемия;
- Конгестивна сърдечна недостатъчност, изискваща лечение;
- Остра или хронична метаболитна ацидоза, включително диабетна кетоацидоза с или без кома. Диабетната кетоацидоза се третира с инсулин;
- Остри състояния с възможност за нарушаване на бъбречната функция като дехидратация, тежка инфекция, шок;
- Чернодробна недостатъчност, чернодробни увреждания при алкохолизъм, остра алкохолна интоксикация;
- Дихателна недостатъчност;
- Катаболитни състояния – неопластични заболявания, периферна артериална оклузивна болест;
- При вътресъдово приложение на йодни рентгеноконтрастни средства.

#### 4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Продуктът се прилага с храна. Началната доза трябва да е ниска, за да се избегнат гастроинтестинални смущения и определяне на адекватната индивидуална доза. Време на титриране на дозата кръвната захар се определя на гладно за установяване на отговора и определяне на минималната ефективна доза при комбинираното





хемоглобин трябва да се следи на тримесечни интервали. Лечението цели намаляване на нивото на глюкозата на гладно и гликирания хемоглобин до нива, близки до нормалните при минимална ефективна доза. Краткотрайно лечение с продукта може да бъде достатъчно по време на периоди на преходна липса на контрол у пациенти, които контролират диабета си само с диета.

### *Лактоацидоза*

Тя е рядко, но тежко метаболитно усложнение, което може да настъпи от нагрупване на **Metfodiab** по време на лечението. Обикновено е фатална в около 50%. Лактоацидоза може да настъпи и при много други патофизиологични условия, включително диабет, както и при сигнификантна тъканна хипоперфузия и хипоксемия. Тя се характеризира с елевация на нивата на лактата (>5 mmol/L), понижено кръвно рН, електролитни нарушения, промяна в съотношението лактат/пируват. Честотата на случаите на лактоацидоза при пациенти на **Metfodiab** е много ниска. Описаните случаи са предимно при диабетици със сигнификантна бъбречна инсуфициенция, включително бъбречно заболяване и бъбречна хипоперфузия, често при масирани медицински/хирургически проблеми и масирана съпътстваща терапия.

Пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност, при които съществува опасност от хипоперфузия и хипоксемия са с повишен риск от развитие на лактоацидоза. Рискът се повишава с повишаване степента на бъбречната дисфункция при напредване на възрастта на пациентите. При мониториране на бъбречната функция и прилагане на минималната ефективна доза на **Metfodiab** този риск може да бъде намален в значителна степен. Необходимо е проследяване на бъбречната функция с определяне на креатинина при започване на лечението.

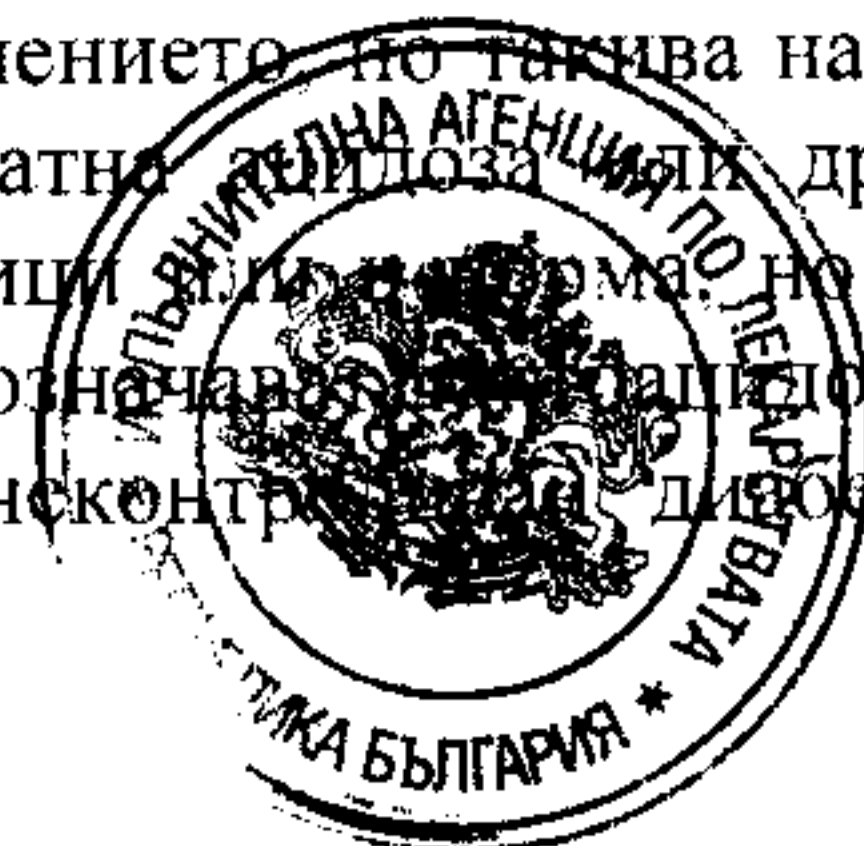
**Metfodiab** не се прилага при пациенти над 80-годишна възраст без предварително уточняване креатининовия клирънс.

При пациенти с чернодробно увреждане продуктът не трябва да се прилага поради факта, че лактатът се отделя по-бавно от увредени чернодробни клетки.

По време на лечението пациентите не трябва да употребяват алкохол, тъй като той потенцира ефекта на **Metfodiab** върху лактатния метаболизъм.

При предстоящо интраваскуларно рентгеноконтрастно изследване или хирургична процедура приемът на продукта се спира временно и може да се възстанови не по-рано от 48 часа след интервенцията.

Началото на лактоацидозата се характеризира с неспецифични симптоми като неразположение, миалгия, респираторен дистрес, повишена сънливост, неспецифични коремни болки. Могат да се прибавят хипотермия, хипотензия, устойчива брадиаритмия с ацидоза. Пациентите трябва да бъдат предупредени за изброените симптоми и веднага да се обърнат към лекар. Лечението трябва да се прекрати до изясняване на състоянието. Провеждат се изследвания на електролити, кетони, кръвна глюкоза, кръвно рН, нива на лактата. Ранни симптоми от страна на гастроинтестиналния тракт са обичайни в началото на лечението, но такива на по-късен етап на терапията могат бъдат симптом на лактатна ацидоза и друго сериозно заболяване. Нива на лактата над горните граници на нормалната форма, но по-ниски от 5 mmol/L при пациенти на **Metfodiab** не винаги означават лактоацидоза и могат да бъдат обяснени и с други механизми като неконтролиран диабет и



затлъстяване, засилена физическа активност или технически проблеми по съхранението на продукта. Лактоацидоза трябва да се подозира при всички диабетни пациенти с метаболитна ацидоза без проява на кетоацидоза – кетонемия и кетонурия. Лактоацидозата е спешно състояние, което се лекува в болнично заведение. **Metfodiab** подлежи на диализа (при клирънс до 170 ml/min и добри хемодинамични показатели) и ацидозата може да се коригира.

### **Общи предупреждения**

#### *Наблюдение на бъбречната функция*

**Metfodiab** се излъчва основно през бъбреците и рискът от натрупване на продукта се повишава със степента на увреждане на бъбречната функция. Пациенти с креатининов клирънс на горната граница за тяхната възраст не трябва да приемат **Metfodiab**. При пациенти в напреднала възраст дозата трябва да се титрира до установяване на минимална доза за адекватен гликемичен контрол, тъй като с напредване на възрастта бъбречната функция търпи промени. Бъбречната функция трябва да се мониторира редовно – веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция и 2-4 пъти годишно при пациенти с креатинин на горната граница на нормата и напреднала възраст. При промени в стойностите лечението се спира.

*Рентгенови изследвания с интраваскуларно приложение на контрастна материя (венозна урография, венозна холангиография, ангиография, компютърна томография)*

Такива изследвания могат да увредят бъбречната функция и да доведат до лактоацидоза. При планиране на такова изследване лечението с продукта се прекратява 48 часа преди изследването и се продължава след изследване на бъбречната функция и най-рано 48 часа след интервенцията.

#### *Хипоксични състояния*

Кардиоваскуларен колапс от всякакво естество, остра конгестивна сърдечна недостатъчност, остър миокарден инфаркт и други състояния на хипоксемия се свързват с лактоацидоза и могат да доведат азотемия.

#### *Хирургически процедури*

Лечението с **Metfodiab** се прекратява при всички хирургически интервенции (с изключение на малки процедури, при които не се изисква гладуване и спиране приема на течности) докато след интервенцията не се установи нормална бъбречна функция.

#### *Прием на алкохол*

Алкохолът потенцира ефекта на **Metfodiab** върху лактатния метаболизъм.

#### *Увредена чернодробна функция*

**Metfodiab** трябва да се избягва при пациенти с клинични или лабораторни прояви на чернодробно заболяване.

#### *Промени в клиничното състояние на пациенти с контролиран диабет тип II*

Пациенти с диабет тип II, които са добре контролирани с **Metfodiab** и покажат лабораторни промени или клинично заболяване (особено с неясни симптоми) трябва да се изследват за кетоацидоза или лактоацидоза. Провеждат се изследвания на серумни електролити и кетони, кръвна захар, лактат, гликозилиран хемоглобин и кетони в урина. Ако се установи ацидоза от какъвто и да било произход, приемът на **Metfodiab** се прекратява.





### *Хипогликемия*

Тя не настъпва при обичайна употреба на **Metfodiab**, но може да настъпи при намален прием на калории или при едновременна употреба на други антидиабетични продукти (инсулин, сулфонилурея, станол). Пациенти в напреднала възраст, увредени или с недоимъчно хранене, както и такива с инсуфициенция на надбъбречните и хипофизни хормони са предразположени към хипогликемия. Тя трудно се установява при пациенти в напреднала възраст и при такива, приемащи бета-адренергични блокери.

### *Загуба на контрол върху кръвната захар*

Когато пациенти с установен режим са изложени на стрес като треска, травма, инфекция или хирургическа манипулация може да настъпи временно нарушение на контрола върху кръвната захар. В такива периоди се избягва приложението на **Metfodiab** и временно се прилага инсулин. Лечението с **Metfodiab** се възстановява при преминаване на острия епизод.

Ефективността на пероралните антидиабетни лекарства след определен период намалява при повечето пациенти. Този феномен, който може да се дължи на прогресиране на основното заболяване или на намаляване възможността за отговор е известен като вторичен неуспех на лечението, за да се отличи от първичния неуспех, при който лекарството е неефективно още в началото на лечението. Ако се наблюдава вторичен неуспех се прилага комбинирана терапия с **Metfodiab** и сулфонилурея, а ако това се наблюдава и при комбинацията, трябва да се обсъди приложението на инсулин.

## **4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

*Фуросемид* – комбиниран еднократен прием с **Metfodiab** повишава плазмените нива на **Metfodiab** без да повлияе на отделянето му. Няма данни за продължителна комбинирана употреба.

*Нифедипин* – повишава плазмените нива и количеството **Metfodiab**, екскретирано в урината при еднократен прием у здрави доброволци. Нифедипин повишава абсорбцията на **Metfodiab**.

*Катионни лекарства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм, ванкомицин)* – елиминират се през бъбреците и могат да се конкурират с **Metfodiab** за бъбречния тубулен транспорт и това да доведе до повишаване на плазмената концентрация на **Metfodiab** (напр. с циметидин).

*Други* – определени продукти водят до хипергликемия и загуба на контрол върху кръвната захар. Тези продукти включват тиазиди и други диуретици, кортикостероиди, фенотиазини, тироидни продукти, естрогени, перорални антиконцептиви, фенитоин, никотинова киселина, симпатомиметици, калциеви антагонисти, изониазид. Комбинираното лечение с **Metfodiab** и някои от тези продукти налага строг контрол на кръвната захар поради риск от загуба на контрол. При прекъсване на лечението с тези продукти, пациент, приемащ **Metfodiab** трябва да бъде наблюдаван за хипогликемия.

*АСЕ-инхибиторите, бета-блокери и антихипертензивни продукти* намаляват нивото на глюкоза в кръвта. Клинично значение има техният



върху хормоналната и неврална контра-регулация при наличие на хипогликемия, което повлиява субективното усещане на предупредителните симптоми.

*Йодни рентгеноконтрастни вещества*, приложени вътресъдово могат да доведат до бъбречна недостатъчност, натрупване на метформин и повишаване риска от лактатна ацидоза.

При продължително лечение с **Metfodiab** може да се наблюдава намаляване абсорбцията на витамин В<sub>12</sub> и намаляване на серумните му нива. Това обикновено няма клинично значение.

#### **4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ**

**Metfodiab** не се прилага по време на бременността и кърменето.

Продуктът се излъчва в майчиното мляко със стойности, близки до плазмените. Поради опасност от хипогликемия у кърмачето се налага или прекратяване на кърменето или избор на друга възможност за лечение на майката.

#### **4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ**

**Metfodiab** не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат предупредени при шофиране или работа с машини да внимават за признаци на хипогликемия, когато продуктът се използва в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти.

#### **4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ**

При клинични изследвания при пациенти с диабет тип II се установяват нежелани реакции в около 5% от пациентите. Най-честите нежелани реакции са метален вкус, диария, гадене и повръщане, флатуленция, астения, коремен дискомфорт, главоболие. Възникват в началото на лечението и в повечето случаи отзвучават спонтанно.

Могат да се наблюдават още миалгия, диспнея, обрив, повишено потене, промени във вкуса, горещи вълни, палпитации.

В изолирани случаи може да се срещне нарушена абсорбция и намаление на серумните нива на витамин В<sub>12</sub> и нарушение на хемопоезата.

Много рядко – 0,03 случая/1000 пациенти за година може да се наблюдава лактатна ацидоза.

#### **4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ**

Хипогликемия не се наблюдава дори при прием на 8 g **Metfodiab**, въпреки че при тези обстоятелства се развива лактоацидоза.

Прилага се хемодиализа за извеждане на продукта от организма.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА**

АТС код А10 В А02

Metformin е антихипергликемичен продукт, който подобрява глюкозната толерантност при диабет тип II, намалявайки базалната и постпрандиална плазмена глюкоза. Фармакологичният механизъм на действие е различен от този на инсулина.





антихипергликемични продукти. Metformin намалява чернодробния синтез на глюкоза, намалява чревната ѝ резорбция и подобрява чувствителността към инсулин. За разлика от сулфонилурейните продукти, Metformin не води до хипогликемия у здрави хора, както и не причинява хиперинсулинемия. При лечението с Metformin инсулиновата секреция остава непроменена, докато инсулиновите нива на гладно и дневните нива на инсулиновия отговор могат да се понижат.

## 5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Абсолютната бионаличност на Metformin 500 mg, приет на гладно е 50-60%. Изследвания с дози от 850, 1500 и 2550 mg показват, че липсва пропорционалност при повишаване на дозата, което се дължи на намалената резорбция. Приемът на храна понижава и забавя леко резорбцията на Metformin, наблюдава се приблизително с 40% по-ниска плазмена концентрация ( $C_{max}$ ), 25% по-ниско AUC и 35 минутно удължаване на времето до върховата плазмена концентрация ( $T_{max}$ ) след еднократен прием на 850 mg Metformin с храна в сравнение със същия прием на гладно.

Обемът на разпределение на Metformin след единична доза от 850 mg е  $654 \pm 358$  L. Metformin се свързва незначително с плазмените протеини за разлика от сулфонилурейните продукти, които се свързват с тях повече от 90%. Steady state плазмени концентрации се достигат след 24-48 часа и са  $<10$  g/mL. Максималните плазмени нива не превишават 50 g/mL, дори при максимална доза.

След перорален прием средно 90% от резорбирания продукт се елиминира през бъбреците през първите 24 часа, с полуживот на елиминиране 6,2 часа. В кръвта полуживотът е 17,6 часа.

*Специални групи пациенти*

### Пациенти с диабет II тип

При наличие на нормална бъбречна функция няма разлика между фармакокинетиката на продукта при прием на няколко дози у пациенти с диабет тип II и здрави лица, нито се наблюдава натрупване при някоя група при прием на обичайни дози.

### Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с намалена бъбречна функция (базирана на креатининови нива) полуживотът на Metformin в плазмата и кръвта е удължен пропорционално на намалението на креатининовия клирънс.

### Пациенти с чернодробна недостатъчност

Няма данни за фармакокинетични изследвания на Metformin при такива пациенти.

### Пациенти в напреднала възраст

Ограничени изследвания от контролни фармакокинетични студии показват удължен полуживот на продукта в сравнение със здрави доброволци.

## 5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

*Карциногенност*

Проведени са изследвания за карциногенност при плъхове в продължение на 94 седмици и при мишки в продължение на 91 седмици с дози респективно 100 mg/kg/дневно и 1500 mg/kg/дневно. Това се дозира около 4 пъти максималната препоръчвана дневна човешка доза от 2000 mg. Не се открива



карциногенност при мъжки и женски мишки. Не се открива туморогенен потенциал у мъжки плъхове. У женските плъхове се наблюдават доброкачествени стромални маточни полипи при дози от 900 mg/kg/дневно.

#### *Мутагенност*

Няма прояви на мутагенен потенциал на Metformin в in vitro тестове (Ames test, тест за генни мутации, тест за хромозомни аберации).

#### *Фертилитет*

Фертилността на мъжки и женски плъхове не се повлиява от продукта при дози, надвишаващи три пъти максималната човешка дневна доза.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Повидон

Полиетиленгликол 6000

Сорбитол

Магнезиев стеарат

Оцветител Опадрай Y-1-7000

Парафин, твърд

### **6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ**

Не са известни.

### **6.3. СРОК НА ГОДНОСТ**

**Metfodiab** 500 mg - 5 (пет) години от датата на производство.

**Metfodiab** 850 mg - 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**

**Metfodiab** филмирани таблетки 500 mg, по 10 в блистер от PVC/Alu фолио, 6 и 10 блистера в картонена кутия

**Metfodiab** филмирани таблетки 850 mg по 10 в блистер от PVC/Alu фолио, 3, 6 и 10 блистера в картонена кутия

### **6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА**

Няма.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

“Актавис” ЕАД

ул. “Атанас Дуков” № 29

1407 София, България





**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 от ЗЛАХМ**

**Metfodiab 500 mg – Рег № 20040685**

**Metfodiab 850 mg - Рег № 20040686**

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

**22.12.2004**

**10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

**Ноември 2008**

