

Handwritten signature or initials in the top right corner.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Siofor® 1000
Сиофор® 1000



1. Търговско име на лекарствения продукт**Siofor® 1000****Сиофор® 1000****2. Количествен и качествен състав**

Една филмирана таблетка съдържа metformin hydrochloride 1000 mg, еквивалентен на metformin във вид на основа 780 mg.

За помощните вещества вж. т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирана таблетка.

Бяла, биконвексна, продълговата филмирана таблетка със скосяване, улесняващо разделянето от едната страна и с делителна черта от другата страна.

4. Клинични данни**4.1 Показания**

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

Metformin hydrochloride може да се използва като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарства или с инсулин.

Демонстрирано е намаление на усложненията на диабета при лечение с metformin на пациенти с диабет и наднормено тегло като първо средство на избор след неуспех от диетата (вж. 5.1).

4.2 Дозировка и начин на употребаМонотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни лекарства

- Обичайната начална доза е 500 mg до 850 mg metformin hydrochloride, 2 или 3 пъти дневно, прилаган по време или след хранене.

След 10-15 дни дозата трябва да се коригира според нивата на кръвната захар.

Постепенното повишение на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост.

Максималната препоръчителна доза на metformin hydrochloride е 3 g/ден.

- При преминаване от друго перорално антидиабетно лекарство, трябва да се има предвид преустановяване на другото лекарство и започване на metformin hydrochloride в гореспоменатата доза;

Комбинация с инсулин

Metformin hydrochloride и инсулин могат да се използват като комбинирана терапия за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Metformin hydrochloride се прилага в обичайната начална доза от 500 mg до 850 mg metformin hydrochloride 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се определя според нивата на кръвната захар.

Напреднала възраст

Тъй като има риск за намалена бъбречна функция у пациенти в напреднала възраст, дозата на metformin hydrochloride трябва да бъде прецизирана според бъбречната функция. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция (вж. т. 4.4).



Деца

Поради липса на данни, metformin hydrochloride не трябва да бъде използван у деца.

Инструкции за употреба

Благодарение наличието на скосяване от едната страна, филмираната таблетка може да бъде разделена по два начина – подобно на други таблетки с помощта на двете ръце, или ако се постави на твърда равна основа със скосяването отдолу и се натисне отгоре с палеца.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към metformin hydrochloride или към някое от помощните вещества;
- диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- бъбречна недостатъчност или нарушена бъбречна функция (напр. нива на серумния креатинин > 135 $\mu\text{mol/l}$ при мъже и > 110 $\mu\text{mol/l}$ при жени);
- остри състояния с риск за промяна в бъбречната функция, като:
 - дехидратация;
 - тежка инфекция;
 - шок;
- втресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни материи (вж. т. 4.4);
- остри и хронични заболявания, които могат да доведат до тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност;
 - наскоро прекаран инфаркт на миокарда;
 - 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 metformin. Съобщенията за случаи на лактатна ацидоза при пациенти на metformin 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, metformin трябва да се преустанови и пациентът незабавно трябва да се хоспитализира (вж. т. 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като metformin се екскретира от 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.

Нарушената бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст е честа и без симптоми. Специално внимание е необходимо в случаи, при които може да се наруши бъбречната функция, например при започване на антихипертензивно лечение 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 metformin 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

Metformin hydrochloride трябва да бъде преустановен 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.

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

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВА ЕДНОВРЕМЕННОТО ПРИЛОЖЕНИЕ С

Алкохол

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

- гладуване и недохранване,
- чернодробна недостатъчност.

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

Йод-съдържащи контрастни вещества

Тъй като вътресъдовото приложение на йод-съдържащи контрастни вещества при рентгенологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приложението на metformin 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.



ЕДНОВРЕМЕННОТО ПРИЛОЖЕНИЕ ИЗИСКВА ВНИМАНИЕ

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

4.6 Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност

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

Ако пациентката планира да забременее, както и по време на бременността, диабетът не трябва да се лекува с metformin, 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.

Приложение по време на кърмене

Metformin се излъчва в млякото на кърмещи плъхове. Липсват подобни данни у хора и решението дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приложението на metformin трябва да се вземе, като се има предвид значението на лекарството за майката.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията с metformin hydrochloride 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 metformin се използва в комбинация с други антидиабетни лекарства (сулфанилурейни, инсулин, repaglinide).

4.8 Нежелани лекарствени 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 metformin 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.

Нарушения от страна на кожата и подкожната тъкан

Много редки (<1/10000):

Лека еритема при хипертоници.



Нарушения на метаболизма и храненето:

Много редки (<1/10000):

Понижена резорбция на витамин В12 с понижени плазмени нива е наблюдавано при пациенти, лекувани продължително време с metformin и по принцип не е от клинично значение.

Много редки (<1/10000):

Лактатна ацидоза (0.03 случая на 1000 пациенто-години, вж. т. 4.4).

4.9 Предозиране

Хипогликемия не е наблюдавана при дози на metformin до 85 g, въпреки че в такива случаи е наблюдавана лактатна ацидоза. Голямо предозиране 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 остраняване на лактат и metformin е хемодиализата.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: перорално лекарство, понижаващо кръвната захар, бигванидини

АТС код: A10BA02

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

Metformin 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.

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

При хора, независимо от действието си върху гликемията, metformin оказва благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е демонстрирано с терапевтични дози в контролирани проучвания със средна или голяма продължителност: metformin 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 със затлъстяване, лекувани с metformin след неуспех от приложение само на диета, показват:

- сигнификантно намаление на абсолютния риск за всички усложнения, свързани с диабета в групата, лекувана с metformin (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: metformin 7.5 инцидента/1000 пациенто-години, само диета – 12.7 инцидента/1000 пациенто-години, $p=0.017$;

- сигнификантно намаление на абсолютния риск за обща смъртност: metformin 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: metformin 11 инцидента/1000 пациенто-години, само диета – 18 инцидента/1000 пациенто-години ($p=0.01$).

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

След перорално приложение на metformin, T_{max} се достига след 2.5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или на 850 mg таблетки metformin hydrochloride 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 metformin се насища и е непълна. Приема се, че фармакокинетиката на резорбцията на metformin е нелинеарна.

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

Храната намалява степента и леко забавя резорбцията на metformin. След приложение на доза от 850 mg metformin hydrochloride се наблюдава 40 % по-ниска максимална плазмена концентрация, 25 % намаление на площта под кривата (AUC, area under the curve) 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. Metformin 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 вторичен компартмент на разпределение. Средният обем на разпределение (V_d) варира между 63 – 276 l.

Метаболизъм

Metformin се отделя непроменен с урината. При хора не са открити метаболити.

Елиминиране

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



При нарушена бъбречна функция, бъбречният клирънс намалява в съответствие с този на креатинина и така времето на полуелиминиране се удължава, което води до увеличени нива на metformin 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 свойства

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Hypromellose

Povidone K 25

Magnesium stearate (Ph. Eur.)

Macrogol 6000

Titanium dioxide (E 171)

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия за съхранение на този лекарствен продукт.

6.5 Данни за опаковката

PVC/алуминиев блистер.

Опаковки с 10 филмирани таблетки.

Опаковки с 30 филмирани таблетки.

Опаковки с 60 филмирани таблетки.

Опаковки с 90 филмирани таблетки.

Опаковки с 120 филмирани таблетки.

Болнична опаковка с 600 (20x30) филмирани таблетки.

Не всички опаковки могат да се продават.

6.6 Препоръки при употреба

Няма специални изисквания.

7. Притежател на разрешението за употреба

| | |
|---|---|
|  BERLIN-CHEMIE MENARINI GROUP | BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP) Glienicke Weg 125 12489 Berlin, Germany |
|---|---|

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първото разрешение за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

Септември 2004

