

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9700067
Разрешение №	07-05-2025
ВГ/МА/МР -	68736
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сиофор 850 mg филмирани таблетки
Siofor 850 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride), еквивалентен на 662,9 mg метформин (metformin).
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Бели, продълговати филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.
Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на предиабет при възрастни, които са с висок риск за развитието на захарен диабет тип 2 (напр. лица с нарушен глюкозен толеранс (НГТ) и нарушена плазмена глюкоза на гладно (НГГ) и някои от следните: < 60 годишна възраст; индекс на телесната маса (ИТМ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$; фамилна анамнеза за роднини първа линия с диабет; повишени триглицериди; понижен HDL холестерол; хипертония; HbA1c $\geq 6,0\%$; анамнеза за гестационен диабет.

Лечение на захарен диабет тип 2, особено при пациенти с наднормено тегло за адекватен контрол на кръвната захар.

- При възрастни със захарен диабет тип 2, Сиофор 850 mg може да се използва като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарства или инсулин.
- При деца от 10-годишна възраст и юноши със захарен диабет тип 2, Сиофор 850 mg може да се използва като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Установено е намаление на усложненията на диабета при възрастни пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2 при лечение с метформинов хидрохлорид като първо средство на избор след неуспех от диетата (вж. точка 5.1).

Лечението със Сиофор 850 mg трябва да се придружава от подходящ хранителен режим и физически упражнения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция ($\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min}$)



Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни лекарства

Обичайната начална доза е една филмирана таблетка 2 или 3 пъти дневно, прилагана по време или след хранене.

След 10-15 дни дозата трябва да се коригира в зависимост от измерените нива на кръвната захар. Постепенното повишение на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост.

Максималната препоръчителна доза на метформинов хидрохлорид е 3 g дневно, разделена на три приема.

Ако се предвижда преминаване от друго перорално антидиабетно лекарство, трябва да се преустанови приемът на другото лекарство и да се започне метформинов хидрохлорид в гореспоменатата доза.

Комбинация с инсулин

Метформинов хидрохлорид и инсулин могат да се използват като комбинирана терапия за постигане на по-добър гликемичен контрол. Метформинов хидрохлорид се прилага в обичайната начална доза от 850 mg 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се коригира според измерените нива на кръвната захар.

Старческа възраст

Поради вероятността от намалена бъбречна функция в старческа възраст, дозата на метформинов хидрохлорид трябва да се коригира според бъбречната функция. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция (вж. т. 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 по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

GFR ml/мин	Обща максимална дневна доза (да се раздели на 2-3 дневни дози)	Допълнителни съображения
60-89	3000 mg	Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.
45-59	2000 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	1000 mg	
<30	-	Метформин е противопоказан



Педиатрична популация

Монотерапия и комбинация с инсулин

- Синофор 850 mg 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, приложена по време или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се коригира спрямо измерените нива на кръвната захар. Постепенното увеличение на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост.

Максималната препоръчителна доза метформинов хидрохлорид е 2 g на ден, разделена на 2 или 3 приема.

Монотерапия (предиабет)

Препоръчителната начална доза е една филмирана таблетка дневно (850 mg), която може да се увеличи до два пъти дневно, ако е необходимо (два пъти дневно по 850 mg).

Филмираните таблетки може да се приемат по време или след храна.

Стомашно-чревната поносимост може да се подобри чрез постепенно увеличение на дозата.

Лекарят ще прецени дали лечението трябва да продължи, въз основа на редовно проследяване на гликемичния контрол и рисковите фактори.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза), диабетна прекома
- Тежка бъбречна недостатъчност ($GFR < 30$ ml/мин)
- Остри състояния с риск за промяна в бъбречната функция като дехидратация, тежка инфекция, шок
- Заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия (особено остро заболяване или влошаване на хронично заболяване) като:
 - декомпенсирана сърдечна недостатъчност
 - дихателна недостатъчност
 - наскоро прекаран инфаркт на миокарда
 - шок
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, 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 приема 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).

Диагноза

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 рН ($<7,35$), повишени нива на плазмения лактат (>5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Лекарите трябва да предупреждават пациентите за риска и за симптомите на лактатна ацидоза.

Пациенти с установени или подозирани митохондриални заболявания:

При пациенти с установени митохондриални заболявания, като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултоподобни епизоди (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) и наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), метформин не се препоръчва поради риска от обостряне на лактатна ацидоза и неврологични усложнения, които може да доведат до влошаване на заболяването.

В случай на признаци и симптоми, показателни за MELAS синдром или MIDD, след приема на метформин, лечението с метформин трябва да се спре веднага и да се направи бърза диагностична оценка.

Бъбречна функция

Тъй като метформин се екскретира от бъбреците, преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това, вж. точка 4.2:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция;
- поне два до четири пъти годишно при пациенти с нива на креатининов клирънс на долната граница на нормата и при лица в старческа възраст.

Метформин е противопоказан при пациенти с GFR <30 ml/мин и трябва да бъде временно спрял при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вж. точка 4.3).

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

Сърдечна функция

Пациентите със сърдечна недостатъчност са с по-голям риск от хипоксия и бъбречна недостатъчност. Метформин може да се използва при пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност при редовно наблюдение на сърдечната и бъбречната функция.



Метформин е противопоказан за пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност (вижте 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 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, прилаган самостоятелно, не причинява хипогликемия, но е необходимо внимание при приложението му в комбинация с инсулин или с други перорални антидиабетни лекарства (напр. сулфанилурейни лекарства или меглитиниди).
- Метформин може да намали серумните нива на витамин B12. Рискът от ниски нива на витамин B12 нараства с увеличаване на дозата на метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин B12. В случай на съмнение за дефицит на витамин B12 (като анемия или невропатия), трябва да се проследяват серумните нива на витамин B12. Може да е необходимо периодично проследяване на витамин B12 при пациенти с рискови фактори за дефицит на витамин B12. Терапията с метформин трябва да продължи толкова дълго, колкото се понася и не е противопоказана и се осигурява подходящо коригиращо лечение за дефицит на витамин B12 в съответствие с настоящите клинични указания.

Педиатрична популация

Преди започване на лечение с метформин трябва да се потвърди диагнозата захарен диабет тип 2.

Контролираните клинични проучвания в продължение на една година не установяват ефект на метформин върху растежа и пубертета, но няма дългосрочни данни в тази специфична област. Ето защо се препоръчва внимателно проследяване на ефекта на метформин върху тези параметри при деца, лекувани с метформинов хидрохлорид, особено при деца в пред пубертетна възраст.

Деца на възраст между 10 и 12 години



Само 15 лица на възраст между 10 и 12 години са включени в контролирани клинични проучвания, проведени при деца и юноши. Въпреки че ефикасността и безопасността на метформин при тези деца не се различава от ефикасността и безопасността при по-големи деца и юноши, се препоръчва особено внимание при предписването на метформинов хидрохлорид на деца на възраст между 10 и 12 години.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва съпътстваща употреба:

-Алкохол

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

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

-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.

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза.

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, ACE 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.

-Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност (като глюкокортикостероиди (системно и локално приложение) и симпатикомиметици):

Може да се наложи по-често проследяване на нивото на кръвната захар особено в началото на лечението. При необходимост, коригирайте дозата на метформинов хидрохлорид по време на лечение със съответния лекарствен продукт и след преустановяването му.

-Транспортери на органични катиони (ОСТ)

Метформин е субстрат и на двата транспортера OCT1 и OCT2.

Едновременно приложение на метформин с:

- инхибитори на OCT1 (като верапамил) може да намали ефикасността на метформин;
- индукторите на OCT1 (като рифампицин) може да увеличи стомашно-чревната абсорбция и ефикасността на метформин;
- инхибиторите на OCT2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавуконазол) може да намали бъбречното елиминиране на метформин, което може да доведе до повишаване на концентрацията на метформин в плазмата;



- инхибиторите и на OCT1, и на OCT2 (като кризотиниб, олапариб) може да промени ефикасността и бъбречното елиминиране на метформин.

Следователно се препоръчва внимание особено при пациенти с бъбречно увреждане, когато тези лекарства се прилагат едновременно с метформин, тъй като концентрацията на метформин в плазмата може да се увеличи. При необходимост може да се обмисли коригиране на дозата метформин, тъй като инхибиторите/индукторите на OCT могат да променят ефикасността на метформин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Неконтролираният диабет по време на бременност (гестационен или хроничен) се свързва с увеличен риск от вродени дефекти или перинатална смъртност.

Наличните ограничени данни от употребата на метформин при бременни жени не показват увеличен риск от вродени дефекти.

Проучванията с животни не показват вреден ефект по отношение на бременността, ембрионалното и феталното развитие, по време на раждане и при постнаталното развитие.

Ако пациентката планира да забременее, както и по време на бременността, се препоръчва както диабетът, така и предиабетът да не се лекува с метформин, а при захарен диабет тип II за поддържане на нивата на кръвната захар близо до нормата трябва да се използва инсулин с цел намаление на риска от малформации на плода.

Кърмене

Метформин се излъчва в кърмата при хора. Не се проявяват ефекти на метформин при кърмени новородени/кърмачета при лечение на майката. Въпреки това, тъй като са налични само ограничени данни, не се препоръчва кърмене по време на лечение с метформин. Решението да се преустанови кърменето трябва да бъде направено въз основа на ползата от кърменето и потенциалния риск за детето от нежелани реакции.

Фертилитет

Фертилитетът при мъжки или женски плъхове е незасегнат при приложение на метформин в дози до 600 mg/kg/ден, което е приблизително три пъти над максималната препоръчителна дневна доза при хора при сравнение с площта на телесната повърхност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията с метформин не води до хипогликемия и поради това Сиофор 850 mg не повлиява или повлиява пренебрежимо 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 (напр. сулфанилурейни, инсулин или меглитиниди).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции може да възникнат при лечение с метформин. Честотата се определя както следва:

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



Редки: ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$)
Много редки: ($< 1/10\ 000$)
С неизвестна честота: (честотата не може да се определи от наличните данни)

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести:

Намаляване/дефицит на витамин В12.

Много редки:

- лактатна ацидоза (вижте точка 4.4);

Нарушения на нервната система

Чести: нарушения на вкуса

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: стомашно-чревни нарушения като гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит. Тези нежелани ефекти се наблюдават най-често в началото на лечението и в повечето случаи отшумяват спонтанно. За да се профилактират, се препоръчва метформин да се приема 2 или 3 пъти дневно по време или след хранене. Постепенното повишение на дозата също може да подобри стомашно-чревната поносимост.

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: изолирани съобщения за отклонения в изследванията на чернодробната функция или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с метформин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Педиатрична популация

В публикуваните и постмаркетингови данни, както и в контролирани клинични проучвания в ограничена педиатрична популация на възраст от 10 до 16 години, лекувана в продължение на една година, докладваните нежеланите събития са подобни по вид и тежест на тези, съобщавани при възрастни 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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 28903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Хипогликемия не е наблюдавана при дози на метформинов хидрохлорид до 85 g, въпреки че в такива случаи е наблюдавана лактатна ацидоза. Значително предозиране с метформин или



съпътстващи рискови фактори могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният начин за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти, понижаващи нивото на кръвната захар, с изключение на инсулин. Бигваниди
АТС код: A10BA02

Механизъм на действие

Метформин е биганид с антихипергликемични ефекти, понижаващ както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира секрецията на инсулин и следователно не предизвиква хипогликемия. Метформин намалява базалната хиперинсулинемия и в комбинация с инсулин намалява нуждата от инсулин.

Метформин проявява своя антихипергликемичен ефект чрез множество механизми:

Метформин намалява производството на глюкоза в черния дроб.

Метформин улеснява периферното усвояване и използване на глюкоза, отчасти чрез увеличаване на инсулиновото действие. Метформин засяга метаболизма на глюкозата в червата: Усвояването от кръвообращението се увеличава, а абсорбцията от храната намалява. Допълнителни механизми на действие в червата, включват увеличаване на освобождаването на глюкагоноподобен пептид 1 (GLP-1) и намаляване на резорбцията на жлъчни киселини. Метформин променя микробиома на червата.

Метформин може да подобри липидния профил при индивиди с хиперлипидемия.

В клинични проучвания употребата на метформин е свързана или със стабилно телесно тегло, или с умерена загуба на тегло.

Метформин е активатор на аденозин монофосфат-протеин-киназа (AMPK) и повишава транспортния капацитет на всички видове мембранны глюкозни транспортери (GLUTs), известни до момента.

Клинична ефективност и безопасност

При новодиагностицирани пациенти с диабет тип 2 с изходни нива на HbA_{1c} между 7-9%, метформин намалява нивата на HbA_{1c} с около 1,1-1,5% за период от 2 години. Намалението на глюкозата на гладно за същия период е между 1,7 и 2,4 mmol/l (30-44 mg/dl).

Лечението с метформин намалява риска от макроваскуларни дългосрочни усложнения при възрастни пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2.

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) потвърждава дългосрочната полза от интензифицирания контрол на кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2:

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



-сигнификантно намаление на абсолютния риск за всички усложнения, свързани с диабета в групата, лекувана с метформинов хидрохлорид (29,8 инцидента/1000 пациентогодини) спрямо приложение само на диета (43,3 инцидента/1000 пациентогодини), $p=0,0023$ и спрямо комбинирани групи – сулфанилурейни и монотерапия с инсулин (40,1 инцидента/1000 пациентогодини), $p=0,0034$;

-сигнификантно намаление на абсолютния риск за смъртност, причинена от диабет: метформинов хидрохлорид 7,5 инцидента/1000 пациентогодини, а само диета – 12,7 инцидента/1000 пациентогодини, $p=0,017$;

-сигнификантно намаление на абсолютния риск за обща смъртност: метформинов хидрохлорид 13,5 инцидента/1000 пациентогодини спрямо само диета – 20,6 инцидента/1000 пациентогодини ($p=0,011$) и спрямо комбинирани групи – сулфанилурейни и монотерапия с инсулин – 18,9 инцидента/1000 пациентогодини ($p=0,021$);

-сигнификантно намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформинов хидрохлорид 11 инцидента/1000 пациентогодини, само диета – 18 инцидента/1000 пациентогодини ($p=0,01$).

Десетгодишно проследяване на проучването UKPDS показва, че тези пациенти, които получават рано лечение с метформин, са имали продължителни ползи в сравнение с тези, които получават метформин след завършването на началното проучване. Сигнификантното намаление на риска персистира за всяка крайна точка, свързана с диабета (21%, $p=0,01$), диабет асоциирана смъртност (30%, $p=0,01$), смърт от всяка причина (27%, $p=0,002$) и миокарден инфаркт (33%, $p=0,005$).

Не е доказана полза за клиничния изход при използване на метформинов хидрохлорид като второ средство на избор, в комбинация със сулфанилурейни лекарства.

При диабет тип 1, комбинацията от метформинов хидрохлорид и инсулин е прилагана при определени пациенти, но ползите от това лечение не са официално установени.

Педиатрична популация

Контролирани клинични проучвания в ограничена педиатрична популация между 10 и 16 години, лекувана в продължение на една година, показват гликемичен контрол подобен на този при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на метформинов хидрохлорид, T_{max} е 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на 500 mg или на 850 mg метформинов хидрохлорид е около 50-60 % при здрави индивиди. След перорално приложение, нерезорбираното количество, което се открива във фецеса, е 20-30 %.

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

При обичайни дози и дозови схеми на метформинов хидрохлорид, стабилни плазмени концентрации (steady state) се постигат в рамките на 24-48 часа и по принцип са под 1 $\mu g/ml$.



контролирани клинични проучвания, максималните плазмени концентрации (C_{max}) на метформин не надвишават 4 µg/ml, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и леко забавя абсорбцията на метформин. След приложение на таблетка от 850 mg метформинов хидрохлорид 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 от промяната на тези параметри.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформинов хидрохлорид 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 компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (V_d) варира между 63-276 l.

Биотрансформация

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

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и 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 метформин в плазмата.

Педиатрична популация

Проучване с еднократна доза: След приложението на единична доза 500 mg метформинов хидрохлорид, фармакокинетичният профил при деца е подобен на този, наблюдаван при здрави възрастни.

Проучване с многократни дози: Данните са ограничени до едно проучване. След многократно приложение на 500 mg метформинов хидрохлорид два пъти дневно за 7 дни при деца, максималната плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC_{0-t}) са намалени с около 33% и 40%, съответно в сравнение с възрастни пациенти с диабет, които приемат многократни дози от 500 mg два пъти дневно за 14 дни. Тъй като дозата се титрира индивидуално в зависимост от гликемичния контрол, това е от ограничено клинично значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват специфичен риск за хора, въз основа на конвенционални проучвания за безопасност, фармакология, токсичност при приложение на многократни дози, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Хипромелоза

Повидон К 25

Магнезиев стеарат (Ph. Eur.) [растителен]

Филмово покритие:

Хипромелоза

Макрогол 6000

Титаниев диоксид (Е 171)

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC-Al блистер

Опаковки с 30, 60 и 120 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BERLIN-CHEMIE AG Glienicker Weg 125

12489 Berlin, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9700067

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



Дата на първо разрешаване: 06.02.1997
Дата на последно подновяване: 11.02.2008

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
03/2025

