

*Версия 4, 02/2016*

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1  
Към Рег. № ..... 20020761  
Разрешение № ..... 37100 / 23-03-2017  
Съставител № .....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Софамет 850 mg филмирани таблетки  
Sophamet 850 mg film-coated tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) 850 mg, съответстващ на 662,9 mg метформин (*metformin*).

Помощно вещество с известно действие: сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни, дължина 20 mm, ширина 8 mm, височина 6,5 mm, бели на цвят, без мирис.

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

Софамет е показан при възрастни, деца над 10-годишна възраст и юноши.

За лечение на диабет тип 2, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само диета и физически упражнения не водят до адекватен гликемичен контрол.

При възрастни, Софамет филмирани таблетки могат да се прилагат като монотерапия, в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.

При деца над 10-годишна възраст и юноши, Софамет филмирани таблетки могат да се прилагат като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Установено е, че при възрастни пациенти с диабет тип 2 и наднормено тегло, които са лекувани с метформин, като първи избор на лечение след неуспех на диетата, продуктът води до намаляване на усложненията свързани с диабета (виж т. 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

*Възрастни с нормална бъбречна функция (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

#### Монотерапия и в комбинация с други перорални антидиабетни средства

Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg Софамет 2 или 3 пъти дневно, приемана по време на или след хранене. След 10-15 дни дозата трябва да бъде титрирана на базата на измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост.

Максималната препоръчителна доза на Софамет е 3000 mg дневно, разделена на три приема.

Ако се предвижда преминаване към друг перорален антидиабетен лекарствен продукт, се преустановява приема на другия лекарствен продукт и се започва прием на метформинов хидрохлорид съгласно дозата, препоръчана по-горе.



#### Комбинация с инсулин

Метформин и инсулин могат да се използват като комбинирана терапия за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Софамет се прилага в обичайната доза 500 mg или 850 mg 2-3 пъти дневно, докато дозата на инсулин се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

#### Пациенти в напреднала възраст

Тъй като при пациенти в напреднала възраст често се наблюдава нарушение на бъбречната функция, дозата на Софамет трябва да бъде съобразена с нея. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция (виж т. 4.4).

#### Пациенти с 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 бъбречното 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/min	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 започване 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 в комбинация с инсулин

Софамет може да бъде използван при деца над 10-годишна възраст и юноши. Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформин веднъж дневно, която се приема по време на или след хранене.

След 10-15 дни дозата трябва да бъде адаптирана на базата на измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост.

Максималната препоръчителна доза на Софамет е 2000 mg дневно, разделена на два или три приема.

##### Начин на приложение

Таблетките се приемат перорално по време на или след прием на храна.

#### **4.3 Противопоказания**



- Свръхчувствителност към активното вещество или някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза).
- Диабетна пре-кома.
- Тежка бъбречна недостатъчност ( $GFR < 30$  ml/мин).
- Остри състояния с опасност от увреждане на бъбречната функция като:
  - дехидратация,
  - тежки инфекции,
  - шок.
  - Остри или изострени хронични заболявания, които могат да предизвикат тъканна хипоксия като:
    - декомпенсирана сърдечна недостатъчност,
    - респираторна 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).

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.

##### *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/min и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вж. точка 4.3).

##### *Сърдечна функция*

Пациенти със сърдечна недостатъчност са изложени на по-голям риск от хипоксия и бъбречна недостатъчност. При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, метформин може да се използва при редовно наблюдение на сърдечната и бъбречната функции.



При пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност, лечението с метформин е противопоказано (вж т.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.

#### Педиатрична популация

Диагнозата за диабет тип 2 трябва да бъде потвърдена преди започване на лечението с метформин.

Не е установено влияние на метформин върху растежа и пубертетното развитие по време на проведените контролирани клинични проучвания в продължение на една година, но няма налични дългосрочни данни в тази специфична област. Затова се препоръчва внимателно проследяване на влиянието на метформин върху тези параметри, особено при деца в предпубертетна възраст.

#### *Деца на възраст между 10 и 12 години*

Само 15 пациента на възраст между 10 и 12 години са били включени в контролирани клинични проучвания, провеждани с деца и юноши. Въпреки, че ефективността и безопасността на метформин при тези деца не се различава от ефективността и безопасността при по-големи деца и юноши, препоръчително е предписването на лечение на деца между 10-и 12- годишна възраст да става с особено внимание.

#### *Други предупреждения*

- По време на лечението със Софамет, пациентите трябва да продължават диета с равномерно разпределение на въглехидратите през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължават приема на нискокалорична храна.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно.
- Софамет самостоятелно не причинява хипогликемия, но е нужно внимание, когато се използва в комбинация с инсулин или сулфанилурейни лекарствени продукти или меглитиниди.
- В състава на Софамет като помощно вещество се съдържа сорбитол. Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза не трябва да приемат лекарствения продукт.

#### **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.

#### *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 (СОХ) 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.

*Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност (напр. глюкокортикоиди (системно и локално приложение) и симпатикомиметици)*

Може да е необходимо по-често проследяване нивото на кръвната захар, особено в началото на лечението. При нужда, дозата на метформин трябва да се адаптира по време на лечението със съответния лекарствен продукт, както и след неговото спиране.

#### *Транспортери на органични катиони (ОСТ)*

Метформин е субстрат на транспортери ОСТ1 и ОСТ2

Едновременно приложение на метформин с:

- инхибитори на ОСТ1 (като верапамил) може да намали ефикасността на метформин;
- индуктори на ОСТ1 (като рифампицин) може да повиши гастроинтестиналната абсорбция и ефективността на метформин;
- инхибитори на ОСТ2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, исавоконазол) може да намали бъбречното елиминиране на метформин и да повиши плазмената му концентрация;
- инхибитори на ОСТ1 и ОСТ2 (като кризотиниб, олапариб) може да повлияе ефикасността и елиминирането на метформин.

Едновременното приложение на тези лекарствени продукти с метформин трябва да става с повишено внимание, особено при пациенти с бъбречно увреждане, тъй като плазмената концентрация на метформин може да бъде повишена. При нужда, дозата на метформин трябва да се адаптира по време на лечението, тъй като ОСТ инхибиторите/индукторите могат да променят действието му.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

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

Има ограничени данни за употребата на метформин при бременни жени и те не са свързани с повишен риск от вродени аномалии. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бремеността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (виж точка 5.3).

В случай, че жената планира да забременее, както и по време на бременността, диабетът не трябва да бъде лекуван с метформин. В такива случаи трябва да се използва инсулин за поддържане на нивата на кръвната захар възможно най-близки до нормалните, за да се сведе до минимум рискът от фетални малформации, свързани с патологичните нива на кръвната захар.

##### Кърмене



Метформин се екскретира в кърмата. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при новородени кърмачета/малки деца. Все пак, поради ограничените налични данни, кърменето не се препоръчва по време на лечение с метформин.

#### Фертилитет

Оплодотелната способност на мъжки и женски плъхове не се променя от приложението на 600 mg/kg дневно метформин, което е почти три пъти повече от максималната препоръчана дневна доза при хора на база сравнение на телесна повърхност.

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

Монотерапията с метформин не предизвиква хипогликемия и поради това не оказва ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Риск от хипогликемия обаче има когато метформин се използва в комбинация с други антидиабетни лекарства (сулфанилурейни, инсулин, меглитиниди). При наличие на признаци на хипогликемия трябва да се избягва извършването на тези дейности.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

В началото на лечението най – честите нежелани лекарствени реакции са гадене, повръщане, диария, стомашна болка и загуба на апетит, които в повечето случаи отминават спонтанно. За предотвратяването им се препоръчва метформин да се приема на две или три дневни дози, с постепенно увеличаване на дозите.

Нежеланите лекарствени реакции са представени по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  и  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  и  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  и  $<1/1000$ ) и много редки ( $<1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Следните нежелани лекарствени реакции могат да се появят при лечение със Софамет:

#### Нарушения на метаболизма и храненето

##### *Много редки*

- лактатна ацидоза (виж т.4.4);
- при продължително лечение с метформин може да настъпи намаляване на абсорбцията и намаляване на серумните нива на витамин В<sub>12</sub> в организма. Подобна етиология трябва да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

#### Нарушения на нервната система

##### *Чести*

- нарушения на вкуса.

#### Стомашно-чревни нарушения

##### *Много чести*

- гадене, повръщане, загуба на апетит, абдоминална болка, диария.
- Обикновено се появяват в началото на лечението и в повечето случаи преминават спонтанно. Тези прояви се срещат рядко, ако таблетките се приемат по време на хранене или непосредствено след това. Бавното повишаване на дозата също способства за намаляване на стомашно-чревните оплаквания.

#### Хепатобилиарни нарушения

##### *Много редки*

- изолирани случаи на повишени показатели при чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с метформин.



## Нарушения на кожата и подкожната тъкан

*Много редки*

- еритема, пруритус и уртикария.

## Педиатрична популация

В публикации и постмаркетингови данни, както и в контролирани клинични проучвания при ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, деца, лекувани с метформин в продължение на 1 година, са проявили нежелани лекарствени реакции сходни по естество и сериозност с тези, наблюдавани при възрастни.

## 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: +359 28903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

При дози до 85 g метформин не е наблюдавана хипогликемия, но е възможна поява на лактатна ацидоза. Тя се наблюдава главно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Проявява се с гадене, коремни болки, диария, бързо и повърхностно дишане, силни мускулни болки или крампи, необичайна умора, слабост или сънливост. Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният начин за отстраняване на лактат и метформин е чрез хемодиализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, понижаващи глюкозата в кръвта, бигваниди.

АТС код: A10BA02

#### Механизъм на действие

Метформинов хидрохлорид е бигванид с антихипергликемични ефекти, който намалява базалната, както и постпрандиалната плазмена глюкоза. Лекарственият продукт не стимулира секрецията на инсулин, затова не предизвиква хипогликемия.

Метформинов хидрохлорид може да действа чрез 3 механизма:

- Намалява чернодробната глюкозна продукция чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- В мускулите, чрез увеличаване на инсулиновата чувствителност, като подобрява периферното усвояване и прием на глюкоза;
- Забавяне на абсорбцията на глюкоза в червата.

Метформинов хидрохлорид стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген-синтезата.

Метформинов хидрохлорид увеличава транспортния капацитет на всички видове мембранни глюкозни преносители (GLUT), известни към момента.

#### Фармакодинамични ефекти





В клинични проучвания, употребата на метформин се свързва със стабилизиране на теглото или с умерена загуба на тегло. Метформин повлиява благоприятно липидния метаболизъм, независимо от неговото действие върху гликемията. Това е показано в терапевтични дози при контролирани, средносрочни и дългосрочни клинични проучвания: метформин понижава нивата на общия холестерол, LDL-холестерол и триглицериди.

#### Клинична ефикасност

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) установява дългосрочната полза от интензивен контрол върху кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформинов хидрохлорид след неуспех на проведена диета като единствена мярка, показва следното:

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета в групата на метформинов хидрохлорид (29,8 случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43,3 случая/1000 пациент-години),  $p=0,0023$  и в сравнение с групите, приемащи суфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия (40,1 случая /1000 пациент-години),  $p=0,0034$ ;
- значително намаление на абсолютния риск от смъртност, свързана с диабета: метформинов хидрохлорид 7,5 случая/1000 пациент-години, в сравнение с пациенти само на диета 12,7 случая/1000 пациент-години,  $p=0,017$ ;
- значително намаление на абсолютния риск от обща смъртност: метформинов хидрохлорид 13,5 случая /1000 пациент-години в сравнение с пациенти само на диета 20,6 случая/ 1000 пациент-години ( $p=0,011$ ), и в сравнение с групите, приемащи суфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия 18,9 случая /1000 пациент-години ( $p=0,021$ );
- значително намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарада: метформинов хидрохлорид 11 случая /1000 пациент-години, в сравнение с пациенти само на диета 18 случая /1000 пациент-години ( $p=0,01$ ).

Не са наблюдавани клинични ползи при комбиниране на сулфанилурейни лекарствени средства с метформинов хидрохлорид, прилаган като втора линия на лечение.

Комбинацията на метформинов хидрохлорид и инсулин при диабет тип 1 е била прилагана на избрани пациенти, но клиничната полза от тази комбинация не е категорично установена.

#### Педиатрична популация

Контролирани клинични проучвания с ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, лекувани в продължение на 1 година, са показали сходен отговор към гликемичния контрол като този, установен при възрастни.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След перорална доза метформинов хидрохлорид, максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига приблизително след 2 часа и 30 минути ( $t_{max}$ ). Абсолютната бионаличност на 500 mg и 850 mg метформинов хидрохлорид таблетки е приблизително 50-60% при здрави хора. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20-30%.

След перорален прием, абсорбцията на метформинов хидрохлорид е наситена и непълна. Предполага се, че абсорбцията на метформинов хидрохлорид е нелинейна.

При препоръчаните дози и дозови режими на метформинов хидрохлорид, стеди-стейт плазмени концентрации се достигат в рамките на 24 до 48 часа и по-принцип са по-ниски от 1  $\mu\text{g/ml}$ . В контролирани клинични проучвания, максималните плазмени нива на метформинов хидрохлорид ( $C_{max}$ ) не надвишават 5  $\mu\text{g/ml}$ , дори и при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформинов хидрохлорид. След прием на таблетка от 850 mg се наблюдава 40 % по-нисък пик на плазмена концентрация и 25% намаление на AUC (площта под кривата) и 35-минутно удължаване на времето до пика на



плазмената концентрация. Клиничната значимост на промяната в тези параметри остава неизяснена.

#### Разпределение

Метформин се свързва незначително с плазмените протеини. Разпределя се в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазмения пик и се появява приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение. Средният обем на разпределение варира между 63 и 276 l.

#### Метаболизъм

Метформин се екскретира непроменен с урината. Не са идентифицирани метаболити при хората.

#### Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформинов хидрохлорид е  $> 400 \text{ ml/min}$ , показвайки че метформин хидрохлорид се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, крайният полуживот на елиминиране е приблизително 6,5 часа. Когато бъбречната функция е увредена, бъбречният клирънс се намалява пропорционално на този на креатинина и затова полуживотът на елиминиране е удължен, което води до повишени нива на метформинов хидрохлорид в плазмата.

#### Специални групи пациенти

##### Бъбречно увреждане

Наличните данни при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност са оскъдни и не може да се направи оценка на системната експозиция на метформин в тази подгрупа в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Следователно, адаптиране на дозата трябва да се извършва въз основа на клинични съображения за ефикасност/поносимост (виж т.4.2).

##### Педиатрична популация

###### Изследване при еднократна доза

След прием на еднократна доза метформинов хидрохлорид 500 mg, децата са показали сходен фармакокинетичен профил на този, наблюдаван при здрави възрастни доброволци.

###### Изследване при многократно дозиране

Данните са ограничени до едно проучване. След няколкократно приложение на 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрична популация, пиковата плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-t}$ ) са били намалени с приблизително 33% и 40% съответно, в сравнение с възрастните диабетици, които са приемали многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата се тигрира индивидуално на базата на гликемичния контрол, този резултат има ограничена клинична значимост.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, базирани на стандартните изследвания за безопасност, фармакология токсичност, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност, не показват специфичен риск за хората.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Повидон К 25; микрокристална целулоза; сорбитол; магнезиев стеарат.  
Филмово покритие – опадрай II 33G28707 бял.



## **6.2 Несъвместимости**

Не са установени.

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

## **6.5 Данни за опаковката**

По 10 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 3 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20020761/20.08.2002

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

20.08.2002/27.12.2007

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Януари 2017

