

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метфокон 500 mg филмирани таблетки
Metfocon 500 mg film-coated tablets

Метфокон 850 mg филмирани таблетки
Metfocon 850 mg film-coated tablets

Метфокон 1000 mg филмирани таблетки
Metfocon 1000 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рез. №	20160097/98/99
Разрешение №	1-5302-52 В -03-2015
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Метфокон 500 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), съответстващи на 390 mg метформин (*metformin*).

Метфокон 850 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 850 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), съответстващи на 663 mg метформин (*metformin*).

Метфокон 1000 mg филмирани таблетки:
Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), съответстващи на 780 mg метформин (*metformin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Метфокон 500 mg филмирани таблетки:
Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 11,1 mm, гравирани с „А” от едната страна и „60” от другата.

Метфокон 850 mg филмирани таблетки:
Бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с диаметър 12,8 mm, гравирани с „А” от едната страна и „61” от другата.

Метфокон 1000 mg филмирани таблетки:
Бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с размери 19,3 mm x 9,3 mm, гравирани с „А” от едната страна и с делителна черта между гравираниите „6” и „2” от другата страна.

Делителната черта на Метфокон 1000 mg филмирани таблетки не е предназначена за счупване на таблетката.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

- При възрастни, Метфокон филмирани таблетки могат да се прилагат като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти, или с инсулин.
- При деца над 10-годишна възраст и юноши, Метфокон филмирани таблетки могат да се прилагат като монотерапия или в комбинация с инсулин

При пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2, лекувани с метформинов хидрохлорид като първи избор на лечение след неуспешна диета, е установено намаляване на усложненията, свързани с диабета (вижте точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти
Обичайната начална доза е една таблетка от 500 mg два или три пъти дневно, приемана по време на или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да бъде адаптирана в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост.

При пациенти, приемащи висока доза метформинов хидрохлорид (от 2 до 3 g дневно), две филмирани таблетки Метфокон 500 mg може да се заменят с една филмирана таблетка Метфокон 1000 mg.

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

При преминаване от лечение с друг перорален антидиабетен продукт: да се преустанови предишното хипогликемично лечение и да се започне прием на метформин, съгласно дозата, препоръчана по-горе.

Комбинация с инсулин

Метформинов хидрохлорид и инсулин могат да бъдат използвани като комбинирана терапия за постигане на по-добър контрол на кръвната захар.

Обичайната начална доза метформинов хидрохлорид е една таблетка от 500 mg или 850 mg два или три пъти дневно, докато дозата на инсулин се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

Пациенти в старческа възраст



Поради потенциално влошената бъбречна функция при пациенти в старческа възраст, дозата на метформинов хидрохлорид трябва да се адаптира в зависимост от функцията на бъбреците, която редовно трябва да се контролира (вижте точка 4.4).

Педиатрична популация

Деца над 10-годишна възраст и юноши

Монотерапия и комбинация с инсулин

Обичайната начална доза е една таблетка от 500 mg или 850 mg дневно, по време на или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да бъде адаптирана в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост.

Максималната препоръчителна доза метформинов хидрохлорид е 2 g дневно, разделена на два или три отделни приема.

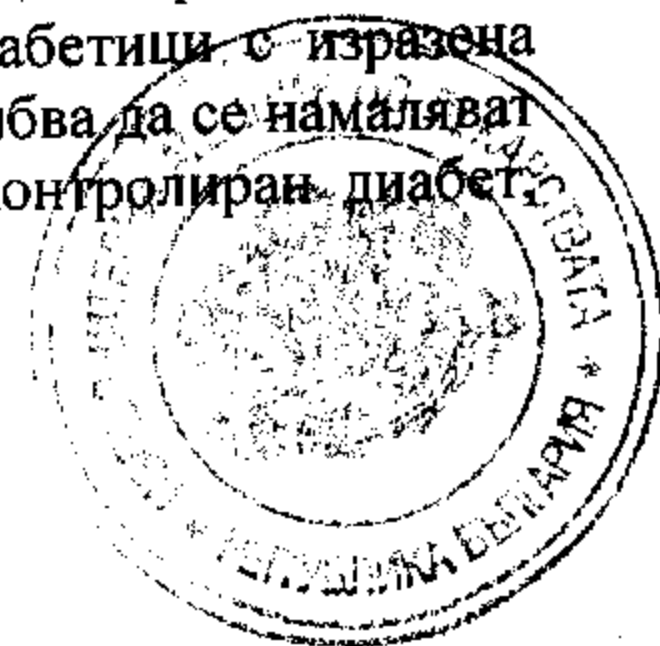
4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Диабетна кетоацидоза, диабетна пре-кома
- 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, застрашаващи да променят функцията на бъбреците, като:
 - дехидратация;
 - тежка инфекция;
 - шок;
 - вътресъдово приложение на йод-съдържащи контрастни вещества (вижте точка 4.4).
- Остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или респираторна недостатъчност;
 - скорошен 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 метаболитно усложнение (с висока смъртност при липса на своевременно лечение), което може да се появи поради кумулирането на метформинов хидрохлорид. Съобщените случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с метформинов хидрохлорид се срещат главно при диабетици с изразена бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза може и трябва да се намаляват чрез оценка и на други, свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет.



кетоза, продължително гладуване, прекомерна употреба на алкохол, чернодробна недостатъчност и всяко състояние, свързано с хипоксия.

Диагноза:

Трябва да се има предвид риска от лактатна ацидоза при неспецифични симптоми като мускулни спазми с храносмилателни смущения като стомашна болка и тежка астения. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Диагностичните лабораторни показатели са ниско рН на кръвта, плазмени нива на млечната киселина над 5 mmol/l и повишена анионна разлика и съотношение лакта/пируват. Ако има подозрения за метаболитна ацидоза, приемът на метформинов хидрохлорид трябва да бъде спрял и пациентът трябва незабавно да бъде хоспитализиран (вижте точка 4.9).

Бъбречна функция

Тъй като метформинов хидрохлорид се екскретира чрез бъбреците, нивата на серумния креатинин трябва да се определят преди започване на лечението и да се проследяват редовно след това:

- поне веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция,
- поне два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горната граница на нормата, както и при пациенти в старческа възраст.

Намалената бъбречна функция се среща често при пациенти в старческа възраст и е безсимптомна. Специално внимание трябва да се обърне и в случаите, в които може да настъпи увреждане на бъбречната функция, например при започване на антихипертензивна или диуретична терапия и при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства.

Приложение на йод-съдържащи контрастни вещества

Тъй като интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни вещества за диагностични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приемът на метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се възобновява до 48 часа след това, и то само при потвърдена след изследване нормална бъбречната функция.

Хирургични процедури

Приемът на метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови 48 часа преди всяка планова операция, налагаща обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението не трябва да се възобновява по-рано от 48 часа след операцията или възстановяване на пероралното хранене и то само след установяване на нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация

Диагнозата захарен диабет тип 2 трябва да бъде потвърдена преди започване на лечението с метформинов хидрохлорид.

Проведените контролирани клинични проучвания в продължение на една година не са установили влияние на метформинов хидрохлорид върху растежа и пубертетното развитие, но няма налични дългосрочни данни в тази специфична област. Затова се препоръчва внимателно проследяване на ефектите на метформинов хидрохлорид върху тези параметри, особено при деца в предпубертетна възраст.

Деца на възраст между 10 и 12 години



В контролирани клинични изпитвания при деца и юноши са били включени само 15 пациенти на възраст между 10 и 12 години. Въпреки че ефективността и безопасността на метформинов хидрохлорид при деца под 12 години не се различават от тези при по-големи деца, препоръчва се особено внимание при предписването на метформинов хидрохлорид на деца между 10- и 12- годишна възраст.

Други предупреждения

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си с редовно разпределение на приема на въглехидрати през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат да спазват нискокалоричната си диета.
- Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабета трябва да се извършват редовно.
- Метформинов хидрохлорид, приеман самостоятелно, не е причина за хипогликемия, но се изисква внимание при приема му в комбинация с инсулин или сулфанилурейни лекарствени продукти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Непрепоръчителни комбинации

Алкохол:

Повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация, особено в следните случаи:

- гладуване или недохранване;
- чернодробна недостатъчност.

Да се избягва употребата на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Йод-съдържащи контрастни вещества (вижте точка 4.4)

Интраваскуларното приложение на йод-съдържащи контрастни вещества може да доведе до бъбречна недостатъчност и като резултат до акумулиране на метформинов хидрохлорид и повишен риск от лактатна ацидоза.

Приемът на метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови преди или по време на изследването и да не се възобновява до 48 часа след това, и то само при потвърдена след изследване нормална бъбречната функция.

Комбинации, изискващи предпазни мерки

Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност, като глюкокортикостероиди (за системно и локално приложение), бета-2-агонисти и диуретици
Пациентът трябва да бъде предупреден и е необходимо концентрацията на кръвната захар да се проследява по-често, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, да се адаптира дозата на антидиабетния лекарствен продукт по време на лечението с другия лекарствен продукт и след неговото спиране.

АСЕ-инхибитори

АСЕ-инхибиторите могат да намалят нивата на кръвната захар. При необходимост, да се адаптира дозата на антидиабетния лекарствен продукт по време на лечението с другия лекарствен продукт и след неговото спиране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Към момента не са налични релевантни епидемиологични данни. Проучванията при животни не показват наличие на увреждащи ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждането или постнатално развитие (вижте също точка 5.3).

В случай, че жената планира да забременее, както и по време на бременността, диабетът не трябва да бъде лекуван с метформинов хидрохлорид, а вместо това трябва да бъде назначен инсулин за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близо до нормални граници, за да се намали рискът от малформации на плода, свързани с патологични нива на кръвната захар.

Кърмене

Метформинов хидрохлорид се екскретира в млякото на кърмещи плъхове. Сходни данни не са налични при хора, затова трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приема на метформинов хидрохлорид, като се вземе предвид значимостта на лечението с този лекарствен продукт за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията с метформинов хидрохлорид не причинява хипогликемия и поради тази причина не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, пациентите трябва да са предупредени за риска от появата на хипогликемия при комбиниран прием с други антидиабетни лекарствени продукти (напр. сулфанилурейни, инсулин, репаглинид).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечение с метформинов хидрохлоридов хидрохлорид могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции, като честотата им е определена както следва: много чести ($> 1/10$); чести ($>1/100$, $<1/10$); нечести ($>1/1\ 000$, $<1/100$); редки ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); много редки ($<1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на нервната система

Чести: Нарушения на вкуса

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: Стомашно-чревни нарушения, като гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит. Тези нежелани реакции се появяват най-често в началото на лечението и отзвучават спонтанно в повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми е препоръчително метформинов хидрохлорид да се приема на 2 или 3 дневни дози, по време на или след хранене. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри гастро-интестиналната толерантност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Лактатна ацидоза (вижте точка 4.4)



Намаленана абсорбцията на витамин В₁₂ заедно с намаляване на серумните нива по време на дългосрочно лечение с метформинов хидрохлорид. Подобна етиология трябва да се вземе предвид, в случай че пациентът има мегалобластна анемия.

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: Изолирани случаи на аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с метформинов хидрохлорид.

Докладваните нежелани лекарствени реакции от публикации и постмаркетингови източници, както и от контролирани клинични проучвания при ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, лекувана в продължение на 1 година, са 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Хипогликемия не се наблюдава дори при дози метформинов хидрохлорид, достигащи 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза. Значително предозиране на метформинов хидрохлорид или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза е спешно състояние, което трябва да бъде лекувано в болнично заведение. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформиновия хидрохлорид е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар, с изключение на инсулин, бигваниди
АТС код: A10BA02

Механизъм на действие

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

Метформин хидрохлорид може да действа чрез 3 механизма:



- (1) намалява чернодробната глюкозна продукция чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
- (2) в мускулите, чрез увеличаване на инсулиновата чувствителност, подобряване на периферното усвояване и прием на глюкоза;
- (3) чрез забавяне на абсорбцията на глюкоза в червата.

Фармакодинамични ефекти

Метформин хидрохлорид стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген-синтетазата.

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

При хора, независимо от действието му върху гликемията, метформин хидрохлорид има благоприятен ефект върху липидния метаболизъм. Това е показано в терапевтични дози в контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин хидрохлорид намалява общия холестерол, LDL холестерола и нивата на триглицеридите.

Клинична ефикасност и безопасност

Проспективното рандомизирано проучване (UKPDS) е установило дългосрочната полза от интензивен контрол върху кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2. Анализът на резултатите за пациентите с наднормено тегло, лекувани с метформин хидрохлорид след неуспешно проведена диета като единствена мярка, са показали:

- Значително намаление на абсолютния риск от усложнения, свързани с диабета в групата на метформин хидрохлорид (29,8 случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43,3 случая/1000 пациент-години), $p=0,0023$ 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: метформин 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: метформин 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 миокарда: метформин 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 суфанилурейни лекарствени средства с метформин хидрохлорид, прилаган като втора линия на лечение.

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

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, T_{max} се достига след 2 часа и половина. Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид таблетки 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 насищаема 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 микрограм/ml. В контролирани клинични проучвания, максималните плазмени нива на метформинов хидрохлорид (C_{max}) не надвишават 4 микрограма/ml, дори и при максимални дози.

Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформинов хидрохлорид. След прием на доза от 850 mg се наблюдава 40 % по-нисък пик на плазмена концентрация, 25 % намаление на AUC (площта под кривата) и 3+5-минутно удължаване на времето до пика на плазмената концентрация. Клиничната значимост на тези параметри остава неизяснена.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформинов хидрохлорид прониква 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 (V_d) варира в рамките на 63-276 l.

Биотрансформация

Метформинов хидрохлорид се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хората.

Елиминиране

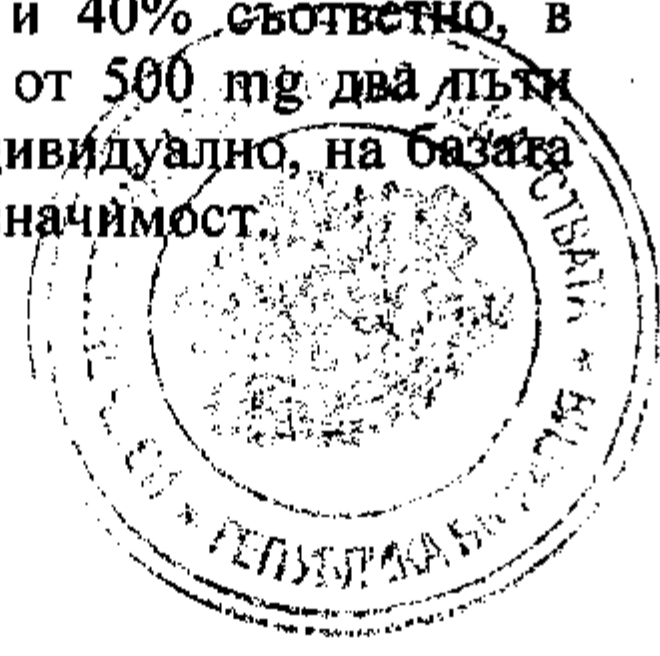
Бъбречният клирънс на метформинов хидрохлорид е > 400 ml/min, показвайки че метформинов хидрохлорид се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубуларна секреция. След перорална доза, крайният полуживот на елиминиране е приблизително 6 часа и половина.

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 метформин хидрохлорид в плазмата.

Педиатрична популация

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

Изпитване при многократно дозиране: Данните са ограничени до едно проучване. След многократно прилагане на 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни в 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 диабетиците, които са приемали многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата се титрира индивидуално, на базата на гликемичния контрол, този резултат има ограничена клинична значимост.



5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Повидон (К-90)

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза

Макрогол 400

Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Видове опаковки:

Метфокон 500 mg/ 850 mg: 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 200, 300 или 400 филмирани таблетки.

Метфокон 1000 mg: 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 180 филмирани таблетки.

Таблетките са опаковани в блистери от PVC/PVdC/Алуминий или PVC/Алуминий, съдържащи 10 или 14 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

ФАРМАКОНС АД
Бул. „Пейо К. Яворов” №44, ет.1
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари 2016

