

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sophamet 1000 mg film-coated tablets
Софамет 1000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*) 1000 mg, съответстващи на 780 mg метформин (*metformin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Филмирани таблетки 1000 mg: бели, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение "А" от едната страна и "62" от другата.

Таблетките имат естетическа черта между "6" и "2", която не служи за разделяне на две равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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 антидиабетични 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 след неуспех на диетата, продуктът води до намаляване усложненията на диабета.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

Монотерапия и в комбинация с други перорални антидиабетични лекарствени продукти

Обичайната начална доза на Софамет е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно. След 10-15 дни дозата трябва да бъде титрирана на базата на измерените стойности на кръвната захар. Слабо повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост.

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

Софамет 1000 mg е подходящ при необходимост от прилагане на по-високи дози, т.е. когато се налага схема на максимално дозиране.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2010715
Разрешение №	11-16178/15.12.2011
Одобрение №	/



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

Комбинация с инсулин

Метформинов хидрохлорид и инсулин могат да се прилагат в комбинация за постигане на по-добър контрол на кръвната захар. Софамет се прилага в обичайната начална доза от 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се титрира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

Софамет 1000 mg е подходящ при необходимост от прилагане на по-високи дози, т.е когато се налага схема на максимално дозиране.

Пациенти в старческа възраст

Поради възможността бъбречната функция при пациенти в старческа възраст да е намалена, дозата на метформинов хидрохлорид трябва да се титрира в зависимост от бъбречната функция. Необходимо е редовно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4.)

Софамет 1000 mg не винаги е подходящ при тази категория пациенти.

Деца и юноши

Монотерапия и в комбинация с инсулин

Софамет филмирани таблетки могат да бъдат приемани от деца над 10-годишна възраст и юноши.

Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид веднъж дневно, След 10-15 дни дозата трябва да бъде титрирана на базата на измерените стойности на кръвната захар. Слабо повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната поносимост.

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

Софамет 1000 mg е подходящ при необходимост от прилагане на по-високи дози, т.е когато се налага схема на максимално дозиране.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества;
- Диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- Бъбречна недостатъчност или бъбречна дисфункция (креатининов клирънс < 60 ml/min);
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция като: дехидратация, тежка инфекция, интравенозно приложение йод-съдържащи контрастни средства (вж. точка 4.4.);
- Остро или хронично заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия като: сърдечна или дихателна недостатъчност, остър 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 метаболитно усложнение (висока смъртност при липса на своевременно лечение), което се дължи на натрупване на метформинов хидрохлорид. Съобщаваните случаи на лактатна ацидоза при пациенти, приемащи метформинов хидрохлорид, са предимно при диабетици с тежка бъбречна недостатъчност. Честотата на случаите на лактатна ацидоза може и трябва да бъде намалена чрез оценката на други свързани рискови фактори като лошо (или неконтролиран) диабет, кетоацидоза, продължително гладуване, приемане на прекомерно количество алкохол, чернодробна недостатъчност и всяко състояние, протичащо с хипоксия.

Диагноза

Рискът от лактатната ацидоза трябва да се има предвид при поява на неспецифични признаци като мускулни крампи, придружени от хранителни разстройства като коремна болка и тежка астения.

Лактатната ацидоза се характеризира с дихателна ацидоза, коремна болка и хипотермия, последвани от кома. Лабораторни показатели с диагностична стойност са ниско рН на кръвта, плазмени нива на млечната киселина над 5 mmol/l и повишени анионен дефицит и съотношение лактат/пируват. При съмнения за лактатна ацидоза, приемът на метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови и пациентът трябва да бъде незабавно хоспитализиран (вж. 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 и при пациенти в старческа възраст.

Намалена бъбречна функция при пациенти в старческа възраст се среща често и е безсимптомна. Специално внимание трябва да се обърне в случаи на увредена бъбречна функция, например при започване на антихипертензивна или диуретична терапия и при започване на лечение с нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства.

Приложение на йод-съдържащи контрастни средства

Тъй като интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни средства за диагностични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приемът на метформинов хидрохлорид трябва да се преустанови преди или по време на теста и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това при условие, че бъбречната функция е нормална. (вж. точка 4.5).

Хирургични процедури

Приемът на метформин хидрохлорид трябва да се преустанови 48 часа преди хирургични процедури с обща, спинална или перидурална анестезия. Лечението може да бъде продължено не по-рано от 48 часа след операцията или възстановяването на храненето и само при установена нормална бъбречна функция.

Деца и юноши

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



Не е установено влияние на метформинов хидрохлорид 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 метформинов хидрохлорид върху тези параметри при деца, лекувани с метформинов хидрохлорид, 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 метформинов хидрохлорид 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 и 12-годишна възраст да става с особено внимание.

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 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

Комбинации, които не се препоръчват

Алкохол

Повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация, особено в следните случаи: гладуване или недохранване, чернодробна недостатъчност.

Необходимо е да се избягва употребата на алкохол и лекарствени продукти, съдържащи алкохол.

Йод-съдържащи контрастни средства (вж. точка 4.4)

Интравенозното приложение на йод-съдържащи контрастни средства може да доведе до бъбречна недостатъчност, до акумулиране на метформинов хидрохлорид и повишен риск от лактатна ацидоза.

Приемът на метформинов хидрохлорид трябва да бъде преустановен преди или по време на изследването и да се възобнови не по-рано от 48 часа след това при условие, че бъбречната функция е нормална.

Комбинации, които изискват повишено внимание

Глюкокортикостероиди (системно или локално приложение), симпатикомиметици и диуретици притежават вътрешна хипергликемична активност. Пациентът трябва да бъде предупреден и нивото на кръвна захар да бъде проследявано по-често, особено в началото на терапията.

Ако е необходимо, да се титрира дозата на антидиабетичния лекарствен продукт по време на лечението с друг лекарствен продукт и след неговото спиране.

АСЕ-инхибиторите могат да намалят нивата на кръвната захар. Затова може да бъде необходимо да се титрира дозата на метформинов хидрохлорид по време на и след добавяне или спиране на приема на подобни лекарствени продукти.

Бримковите диуретици могат да повишат риска от лактатна ацидоза поради намаление на бъбречната функция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

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



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

Употреба по време на кърмене

Метформинов хидрохлорид е противопоказан по време на 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 спре кърменето или да се преустанови приема на метформинов хидрохлорид, като се вземе предвид значимостта на лечението с този лекарствен продукт за майката.

Фертилитет

Оплодителната способност на мъжки и женски плъхове не се променя от приложението на 600 mg/kg дневно метформин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапия с метформинов хидрохлорид не причинява хипогликемия и поради тази причина не оказва влияние върху 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 (сулфанилурейни, инсулин, репаглинид).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по честота и по системоорганни класове.

Честотата по MedDRA отговаря на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$) и много редки ($<1/10\ 000$), 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 с метформинов хидрохлорид:

Нарушения на нервната система

Чести: нарушения на вкуса

Стомашно-чревни нарушения

Много чести: гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит. Тези нежелани реакции се появяват най-често в началото на лечението и отминават спонтанно в повечето случаи. За да бъдат избегнати се препоръчва приема на метформинов хидрохлорид да бъде разделен на 2 или 3 дози дневно по време или след хранене. Слабото повишаване на дозата може също да подобри стомашно-чревната поносимост.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: еритема, пруритус и уртикария.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: Лактатна ацидоза (вж. точка 4.4.).

Намаляване на 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.

Хепато-билиарни нарушения

Неизвестни: Изолирани случаи на повишени показатели при чернодробни изследвания или хепатит, които изчезват след прекратяване на приема на метформинов хидрохлорид.



Педиатрична популация

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

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 метформин ов 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 метформинов хидрохлорид е хемодиализата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, намаляващи кръвната глюкоза, бигваниди;
АТСкод: A10BA02

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.

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

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

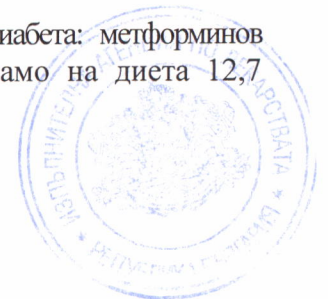
При хора, независимо от действието му върху гликемията, метформин хидрохлорид има благоприятен ефект върху липидния метаболизъм. Това е показано в терапевтични дози в контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформинов хидрохлорид намалява общия холестерол, LDL холестерола и нивата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

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 за пациентите с наднормено тегло, лекувани с метформинов хидрохлорид след неуспешно проведена диета като единствена мярка, показва следното:

- Значително намаление на абсолютния риск от усложнения, свързани с диабета в групата на метформин ов 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 суфанилуреини 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 сулфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия 18,9 случая /1000 пациент-години ($p=0,021$);
- Значително намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: 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 определен брой 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, T_{max} се достига след 2 часа и половина. Абсолютната бионаличност на 500 mg и 850 mg метформинов хидрохлорид 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 4 $\mu\text{g/ml}$, 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 35-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 плазменния 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.

Метаболизъм:

Метформинов хидрохлорид се екскретира непроменен в 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 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 метформинов хидрохлорид в плазмата.

Деца и юноши:

Изследване при еднократна доза: След прием на еднократна доза метформинов хидрохлорид 500 mg, децата са показали сходен фармакокинетичен профил на този, наблюдаван при здрави 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 детска популация, пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC_{0-t}) са били намалени с приблизително 33% и 40% съответно, в сравнение с диабетичите, 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 изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро: повидон (К-90); магнезиев стеарат.

Филмово покритие: Опадрай YS-1R-7006 (хипромелоза 5сР (Е464); 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 Данни за опаковката

Софамет 1000 mg филмирани таблетки: 10 филмирани таблетки в блистер от PVC/PVdC/алуминиево фолио; по 3 или 6 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

УНИФАРМ АД
БЪЛГАРИЯ, гр.София 1797, ул."Тр.Станоев" №3
+359 2/970 03 10
+359 2/971 20 86
office@unipharm.bg

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.2011

