

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|                                                |                      |
|------------------------------------------------|----------------------|
| АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА                         |                      |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                      |
| Към Рег. №                                     | 20230020726/27       |
| Разрешение №                                   | 6 8305-7, 02-07-2025 |
| BG/MA/MP                                       |                      |
| Одобряване №                                   |                      |

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метфодиаб 500 mg филмирани таблетки  
Metfodiab 500 mg film-coated tablets

Метфодиаб 850 mg филмирани таблетки  
Metfodiab 850 mg film-coated tablets

Метфодиаб 1 000 mg филмирани таблетки  
Metfodiab 1 000 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка 500 mg съдържа 500 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride), съответстващ на 390 mg метформин.

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

Всяка филмирана таблетка 1 000 mg съдържа 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride), съответстващ на 780 mg метформин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Метфодиаб 500 mg филмирани таблетки

Бяла до почти бяла, продълговата филмирана таблетка, означена с „93“ от едната страна и „48“ от другата, с приблизителни размери: 15 mm x 8 mm.

Метфодиаб 850 mg филмирани таблетки

Бяла до почти бяла, продълговата филмирана таблетка, означена с „93“ от едната страна и „49“ от другата, с приблизителни размери: 18 mm x 9 mm.

Метфодиаб 1000 mg филмирани таблетки

Бяла до почти бяла, продълговата филмирана таблетка, означена от едната страна с „9“ отляво и „3“ отдясно на делителната черта и от другата страна със „72“ отляво и „14“ отдясно на делителната черта, с приблизителни размери: 19 mm x 9 mm.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно гълтане, а не за разделяне на равни дози.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет тип 2, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само с диета и физическа активност не може да се постигне адекватен гликемичен контрол.



- При възрастни, метформин филмирани таблетки може да се използва като монотерапия или в комбинация с други перорални противодиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца от 10-годишна възраст и юноши, метформин може да се използва като монотерапия или в комбинация с инсулин.

При възрастни пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2, лекувани с метформин като терапия от първа линия след неуспех на диетата, се наблюдава намаляване на диабетните усложнения (вж. точка 5.1).

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

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

##### *Монотерапия и комбинирано лечение с други перорални противодиабетни средства*

- Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид 2 или 3 пъти дневно по време на хранене или след това.
- След 10 до 15 дни дозата трябва да се коригира въз основа на показателите на глюкозата в кръвта. Бавното повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост.
- При пациенти, които приемат висока доза метформинов хидрохлорид (2 до 3 g дневно) е възможно да се заместят две филмирани таблетки Метфодиаб 500 mg с една филмирана таблетка Метфодиаб 1 000 mg.
- Максималната препоръчителна доза метформинов хидрохлорид е 3 g дневно, разпределена на три приема.
- Ако се планира преминаване от друг перорален противодиабетен лекарствен продукт към метформин: приемът на другия лекарствен продукт се прекратява и се започва прием на метформин в горепосочените дози.

##### *Комбинация с инсулин*

Възможна е употребата на метформин и инсулин в комбинирана терапия за постигане на подобър контрол върху кръвната захар. Метформинов хидрохлорид се прилага в обичайната начална доза от 500 mg или 850 mg 2 или 3 пъти дневно, а дозировката на инсулина се определя въз основа на показателите на кръвната захар.

##### *Пациенти в старческа възраст*

Тъй като при пациенти в старческа възраст бъбречната функция може да бъде намалена, дозата на метформин трябва да се определя въз основа на бъбречната функция. Необходимо е редовно да се изследва бъбречната функция (вж. точка 4.4).

##### *Бъбречно увреждане*

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, а след това - поне веднъж годишно, трябва да се направи оценка на GFR стойностите. 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/min | Обща максимална дневна доза (да се раздели на 2-3 дневни дози) | Допълнителни съображения                                                                                                                                            |
|------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89      | 3 000 mg                                                       | Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.                                                                            |
| 45-59      | 2 000 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. |
| 30-44      | 1 000 mg                                                       | Началната доза е най-много половината от максималната доза.                                                                                                         |
| <30        | -                                                              | Метформин е противопоказан                                                                                                                                          |

#### Педиатрична популация

##### *Монотерапия и комбинирана терапия с инсулин*

- Метформин 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, прилагана по време на или след хранене.

След 10-15 дни дозата трябва да се коригира въз основа на показателите на кръвната захар. Бавното повишаване на дозата може да подобри стомашно-чревната поносимост. Максималната препоръчителна доза метформинов хидрохлорид е 2 g дневно, разделена в 2 или 3 приема.

#### Начин на приложение

Перорално приложение.

### **4.3 Противопоказания**

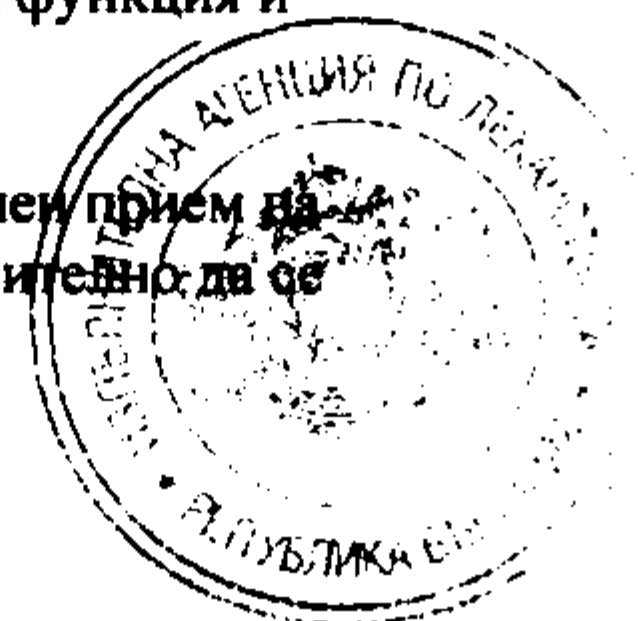
- Свръхчувствителност към метформин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза);
- Диабетна прекома;
- Тежка бъбречна недостатъчност (GFR <30 ml/min);
- Остри състояния, които могат да окажат влияние върху бъбречната функция, като: дехидратация, тежка инфекция, шок;
- Заболяване, което може да предизвика тъканна хипоксия (особено остро заболяване или влошаване на хронично заболяване) като: декомпенсирана сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, наскоро претърпян миокарден инфаркт, шок;
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е 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 приемът 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 рН на кръвта ( $<7,35$ ), повишени нива на плазмения лактат ( $>5 \text{ mmol/l}$ ) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

*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

Преди започване на лечението и редовно след това трябва да се прави оценка на стойностите на GFR, вж. точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR  $<30 \text{ ml/min}$  и трябва да бъде временно спрял при наличие на състояния, които променят бъбречната функция (вж. точка 4.3).

### Сърдечна функция

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

При пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност метформин е противопоказан (вж. 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 устата, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

#### Педиатрична популация

Диагнозата захарен диабет тип 2 трябва да се потвърди преди да започне лечение с метформин.

Не е установен ефект на метформин върху растежа и пубертета по време на едногодишни контролирани клинични проучвания, но няма данни от продължителни проучвания по тези специфични показатели. Ето защо се препоръчва внимателно проследяване на ефекта на метформин върху тези показатели при деца, лекувани с метформин, особено деца в пред-пубертетна възраст.

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

Само 15 деца на възраст между 10 и 12 години са били включени в контролирани клинични проучвания, проведени сред деца и юноши. Въпреки, че ефикасността и безопасността на метформин при тези деца не се различават от ефикасността и безопасността при по-големи деца и юноши, се препоръчва особено внимание, когато лекарството се предписва на деца между 10 и 12 години

#### Други предпазни мерки

Всички пациенти трябва да продължат да спазват диетата с редовно разпределяне на приема на въглехидрати през целия ден. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат да спазват нискокалорична диета.

Необходимо е редовно да се провеждат обичайните лабораторни изследвания за контрол на диабета.

Метформин може да намали серумните нива на витамин B12. Рискът от ниски нива на витамин B12 се увеличава 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 се наложи 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 противопоказано, и подходящо коригиращо лечение за дефицит на витамин B12 е осигурено, в съответствие с настоящите клинични ръководства.

Монотерапията с метформин не предизвиква хипогликемия, но е необходимо повишено внимание, когато се използва в комбинация с инсулин или други перорални противодиабетни средства (напр. сулфанилурейни продукти или меглитиниди).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

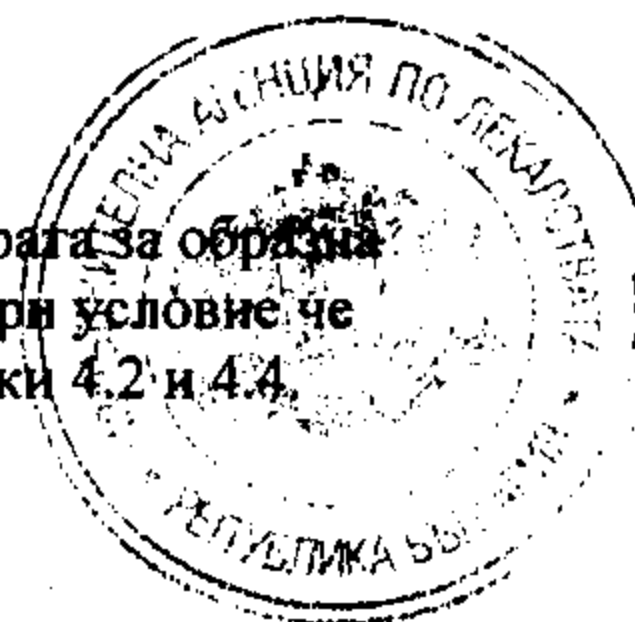
##### Не се препоръчва едновременна употреба с:

###### *Алкохол*

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване 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 (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.

*При употреба на лекарствени продукти с присъща хипергликемична активност (напр. глюкокортикоиди (за системно и локално приложение) и симпатомиметици)*

Може да се наложи по-чест контрол на кръвната захар, особено в началото на лечението. Ако е необходимо, дозата на метформин може да се коригира по време на терапията със съответния лекарствен продукт, а и след спирането му.

*Преносители на органични катиони (Organic cation transporters, OCT)*

Метформин е субстрат и на двата транспортера OCT1 и OCT2.

Едновременното приложение на метформин с:

- инхибитори на OCT1 (като верапамил) могат да намалят ефикасността на метформин.
- индуктори на OCT1 (като рифампицин) могат да повишат стомашно-чревната абсорбция и ефикасността на метформин.
- инхибитори на OCT2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могат да намалят бъбречното елиминиране на метформин и по този начин да доведат до повишаване на плазмената концентрация на метформин.
- инхибитори както на OCT1, така и на OCT2 (като кризотиниб, олапариб) могат да променят ефикасността и бъбречното елиминиране на метформин.

Поради това се препоръчва повишено внимание, особено при пациенти с бъбречно увреждане, когато тези лекарства се прилагат едновременно с метформин, тъй като плазмената концентрация на метформин може да се повиши. Ако е необходимо, може да се обмисли коригиране на дозата на метформин, тъй като OCT инхибиторите/индукторите могат да променят ефикасността на метформин.

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

### Бременност

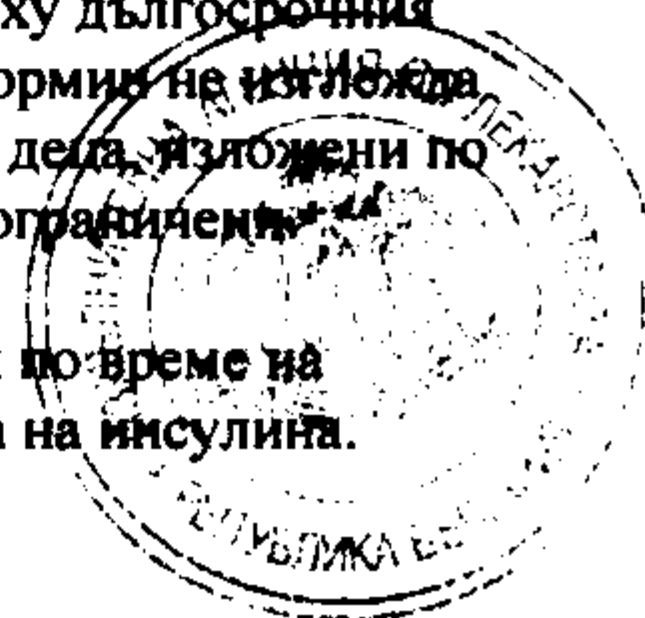
Неконтролираната хипергликемия в периконцепционната фаза и по време на бременност е свързана с повишен риск от вродени аномалии, загуба на бременност, гестационна хипертония, прееклампсия и перинатална смъртност. Важно е да се поддържат нивата на кръвната захар възможно най-близо до нормалните през цялата бременност, за да се намали рискът от неблагоприятни изходи, свързани с хипергликемия, за майката и нейното дете.

Метформин преминава през плацентата с нива, които могат да достигнат концентрациите при майката.

Голямо количество данни за бременни жени (повече от 1 000 експонирани резултата) от базирано на регистър кохортно проучване и публикувани данни (мета-анализи, клинични проучвания и регистри) не показват повишен риск от вродени аномалии или фето/неонатална токсичност след експозиция към метформин в периконцепционната фаза и/или по време на бременност.

Има ограничени и неубедителни доказателства за ефекта на метформин върху дългосрочния резултат по отношение на теглото при деца, изложени втρεутробно. Метформин не изглежда да повлиява двигателното и социалното развитие до 4-годишна възраст при деца, изложени по време на бременността, въпреки че данните за дългосрочните резултати са ограничени.

Ако е клинично необходимо, употребата на метформин може да се обмисли по време на бременност и в периконцепционната фаза като допълнение или алтернатива на инсулина.



### Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата при хора. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при кърмените новородени/бебета. Въпреки това, поради ограничените данни, по време на лечение с метформин кърменето не се препоръчва. Решението дали да се прекрати кърменето трябва да се вземе след като се прецени съотношението между ползата от кърменето и потенциалния риск за поява на нежелани лекарствени реакции у детето.

### Фертилитет

Фертилитетът на мъжки или женски плъхове не се повлиява от метформин, приложен в дневни дози, по-високи от 600 mg/kg/ден, което се равнява на около три пъти максималната препоръчвана дневна доза при хора, изчислена въз основа на площта на телесната повърхност.

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

Монотерапията с метформин не предизвиква хипогликемия и затова не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупредени за риска от хипогликемия, когато метформин се използва в комбинация с други противодиабетни средства (напр. сулфанилурейни продукти, инсулин или меглитиниди).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При започване на лечението най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, диария, коремна болка и загуба на апетит, които в повечето случаи отшумяват спонтанно. За предотвратяването им се препоръчва метформин да се приема на 2 или 3 дневни дози и бавно да се увеличават дозите.

Следните нежелани лекарствени реакции могат да настъпят по време на лечение с метформин. Групирането им по честота е както следва: много чести  $\geq 1/10$ , чести  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , нечести  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ , редки  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ , много редки  $< 1/10\ 000$ , и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата).

Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

### Нарушения на метаболизма и храненето:

#### *Чести:*

- Намаляване/дефицит на витамин B12 (вж. точка 4.4)

#### *Много редки:*

- Лактатна ацидоза (вж. точка 4.4).

### Нарушения на нервната система:

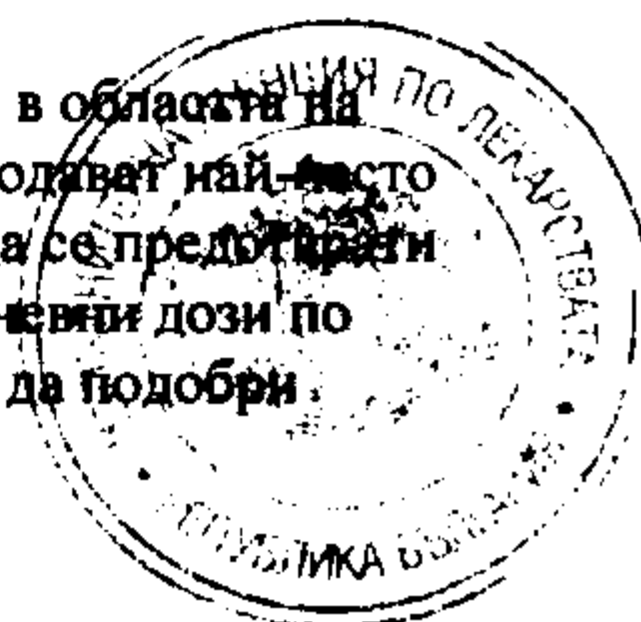
#### *Чести:*

- Промяна във вкуса.

### Стомашно-чревни нарушения:

#### *Много чести:*

- Гастроинтестинални нарушения, като гадене, повръщане, диария, болка в областта на корема и загуба на апетит. Тези нежелани лекарствени реакции се наблюдават най-често в началото на терапията и в повечето случаи отзвучават спонтанно. За да се предотврати тяхното настъпване, се препоръчва метформин да се приема в 2 или 3 дневни дози по време на или след хранене. Бавното повишаване на дозата може също и да подобри стомашно-чревната поносимост.



### Хепатобилиарни нарушения:

#### *Много редки:*

- Съществуват изолирани съобщения за промени в показателите на чернодробната функция или хепатит, които отзвучават след прекратяване на приема на метформин.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

#### *Много редки:*

- Кожни реакции, като еритема, пруритус, уртикария.

### Педиатрична популация

В публикувани и постмаркетингови данни и в контролирани клинични изпитвания, проведени при ограничена педиатрична популация на възраст 10 до 16 години, лекувани в продължение на 1 година, се съобщава за нежелани събития, които по естество и тежест са като тези, наблюдавани при възрастните 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

Не е наблюдавана хипогликемия при употреба на метформинов хидрохлорид в дози до 85 g, въпреки че има съобщения за лактатна ацидоза при такива обстоятелства. Предозирането с високи дози метформинов хидрохлорид или съпътстващите рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза изисква спешна медицинска намеса и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактата и метформин е хемодиализата.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Средства, понижавачи глюкозата в кръвта. Бигваниди. АТС код: A10BA02.

### Механизъм на действие

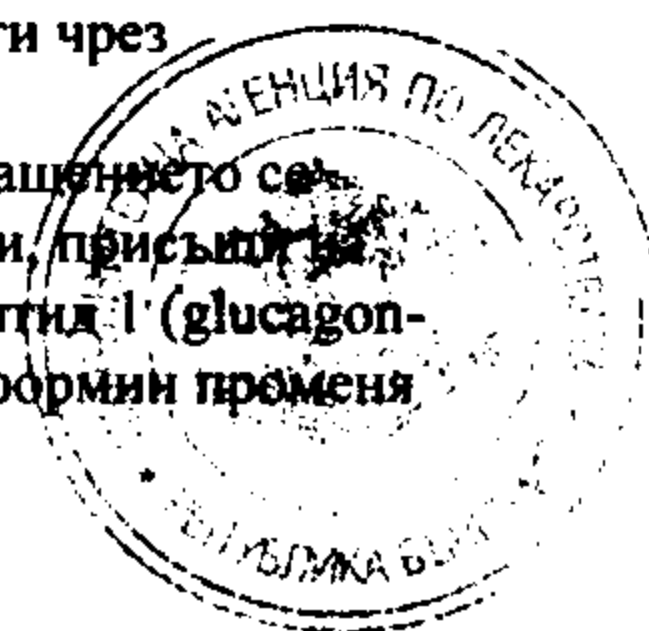
Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, както върху базалната, така и върху постпрандиалната хипергликемия. Той не стимулира секрецията на инсулин и затова не предизвиква хипогликемия. Метформин намалява базалната хиперинсулинемия и в комбинация с инсулин намалява неговата необходимост.

Метформин упражнява своя антихипергликемичен ефект, чрез няколко механизма:

Метформин намалява чернодробната продукция на глюкоза.

Метформин улеснява периферното усвояване и използване на глюкоза, отчасти чрез повишаване на инсулиновото действие.

Метформин променя обмена на глюкозата в червата: Усвояването в кръвообращението се увеличава, докато абсорбцията от храната намалява. Допълнителни механизми, присъщи на червата, включват увеличаване на освобождаването на глюкагоноподобен пептид 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) и намаляване на резорбцията на жлъчни киселини. Метформин променя микробиома на червата.



Метформин може да подобри липидния профил при хиперлипидемични пациенти.

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-киназата (adenosine monophosphate-protein-kinase, AMPK) и повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни глюкозни преносители (glucose transporters, GLUTs).

#### Клинична ефикасност:

Проспективното рандомизирано проучване на диабета (UKPDS) доказва дългосрочната полза от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех на използването само на диета, показва:

- значително понижаване на абсолютния риск от всякакви свързани с диабета усложнения в групата на метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) в сравнение с използване само на диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини),  $p=0,0023$ , и в сравнение с групите на комбинирано лечение със сулфанилурейни продукти и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини),  $p=0,0034$ ;
- значително намаляване на абсолютния риск на свързаната с диабета смъртност: метформин 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само диета 12,7 събития/1 000 пациентогодини,  $p=0,017$ ;
- значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13,5 събития/1 000 пациентогодини в сравнение с диета самостоятелно 20,6 събития/1 000 пациентогодини ( $p=0,011$ ) и в сравнение с групи на комбинирано лечение със сулфанилурейни продукти и на монотерапия с инсулин 18,9 събития/1 000 пациентогодини ( $p=0,021$ );
- значително намаляване на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин 11 събития/1 000 пациентогодини, самостоятелна диета 18 събития/1 000 пациентогодини ( $p=0,01$ ).

Не е доказана клиничната полза от употребата на метформин, като терапия от втора линия, в комбинация със сулфанилурейя.

При подбрани пациенти с диабет тип 1 е използвана комбинацията от метформин и инсулин, но клинична полза не е установена.

#### Педиатрична популация

Контролираните клинични проучвания при ограничена педиатрична популация на възраст 10-16 години, лекувани в продължение на 1 година, показват отговор по отношение на гликемичния контрол, подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти.

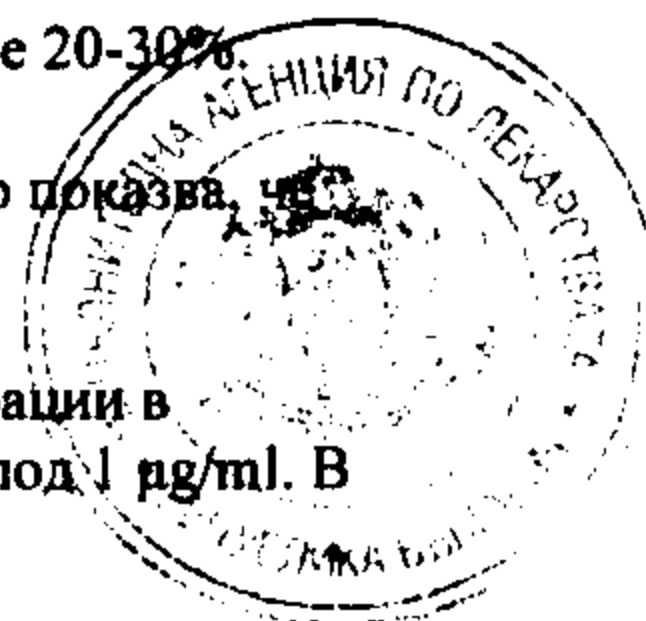
## **5.2 Фармакокинетични свойства**

#### Абсорбция

След прием на перорална доза метформинов хидрохлорид, максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига след 2,5 часа ( $t_{max}$ ). При здрави индивиди абсолютната бионаличност след прием на таблетка от 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид е приблизително 50-60%. След перорален прием, неабсорбираната фракция, която остава във фекалиите е 20-30%.

След перорален прием, абсорбцията на метформин е наситена и непълна, което показва, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформин е нелинейна.

При препоръчваните дози и дозови схеми на метформин, плазмените концентрации в равновесно състояние се достигат в рамките на 24 до 48 часа и обикновено са под 1  $\mu\text{g/ml}$ . В



контролирани клинични изпитвания, максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) на метформин не надвишават 5 µg/ml, дори при максимални дози.

Приемът на храна намалява степента и леко забавя абсорбцията на метформин. След прилагане на доза от 850 mg, се наблюдава 40% по-ниска максимална плазмена концентрация, понижаване с 25% на AUC (площта под кривата) и 35-минутно удължаване на времето за достигане на максимална плазмена концентрация. Не е известна клиничната значимост на тези данни.

#### Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформин се разпределя в еритроцитите. Максималната концентрация в кръвта е по-ниска отколкото в плазмата и се проявява приблизително по едно и също време. Червените кръвни клетки по всяка вероятност са вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение ( $V_d$ ) варира между 63-276 l.

#### Биотрансформация

Метформин се екскретира непроменен в урината. При хора не са идентифицирани метаболити.

#### Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/min, което показва, че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием, явният терминален елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато бъбречната функция е увредена, бъбречният клирънс се намалява пропорционално на креатининовия клирънс и затова елиминационният полуживот се удължава, което води до повишени плазмени концентрации на метформин.

#### Специални групи пациенти

##### Бъбречно увреждане

Наличните данни при пациентите с умерена бъбречна недостатъчност са оскъдни и не може да бъде направена надеждна оценка на системно излагане на метформин в тази подгрупа в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. Следователно адаптирането на дозата трябва да се извършва при съображения за клинична ефикасност/поносимост (вж. точка 4.2).

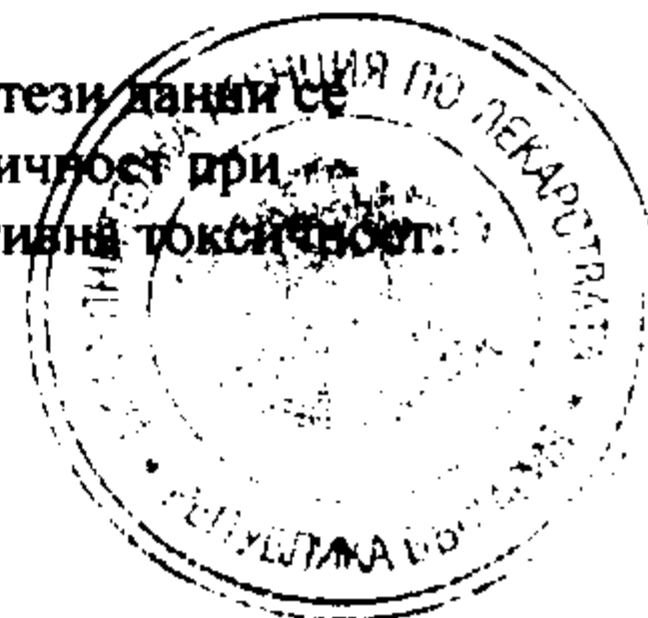
##### Педиатрична популация

Изпитване с еднократна доза: След прием на еднократни дози метформинов хидрохлорид от 500 mg, фармакокинетичният профил при педиатричните пациенти е като този, наблюдаван при здрави възрастни индивиди.

Изпитване с многократни дози: данните са ограничени само до едно проучване. След прилагане на многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти, максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) и системната експозиция ( $AUC_{0-t}$ ) се понижават с около 33% и 40% съответно, в сравнение с тези при възрастни диабетици, които получават многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата се титрира индивидуално въз основа на гликемичния контрол, тези резултати са с ограничена клинична значимост.

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

Предклиничните данни показват, че няма специална опасност за хората, като тези данни се основават на стандартните изследвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

*Ядро на таблетката:*

Повидон

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат (E470b)

*Покритие:*

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Макрогол (E1521)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачни или бели непрозрачни PVC/PVdC-алуминий блистерни опаковки, съдържащи: 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 100, 105, 120 и 180 филмирани таблетки.

HDPE бутилка с полипропиленова капачка и десикант, съдържаща:

Метфодиаб 500 mg: 100, 105, 330, 400 филмирани таблетки

Метфодиаб 850 mg: 100, 105, 200, 400 филмирани таблетки

Метфодиаб 1 000 mg: 60, 100, 180 и 210 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

Няма специални изисквания.

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

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

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Нидерландия



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

Метфодиаб 500 mg – рег. № 20230025

Метфодиаб 850 mg – рег. № 20230026

Метфодиаб 1 000 mg – рег. № 20230027

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

Дата на първо разрешаване: 06.02.2023

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

17.03.2025

