

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ

СИОФОР® 500 mg, филм-обложени таблети
СИОФОР® 850 mg, филм-обложени таблети
СИОФОР® 1000 mg, филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета СИОФОР® 500 содржи 500 mg метформин хидрохлорид
Една филм-обложена таблета СИОФОР® 850 содржи 850 mg метформин хидрохлорид
Една филм-обложена таблета СИОФОР® 1000 содржи 1000 mg метформин хидрохлорид.

За ексципиенси види 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Филм-обложени таблети
СИОФОР® 500, филм-обложени таблети
СИОФОР® 850, филм-обложени таблети
СИОФОР® 1000, филм-обложени таблети со

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Третман на дијабетес мелитус тип 2, особено кај гојазни пациенти, во случај кога пропишаната диета и вежби не се доволни за одржување на контролата на гликемијата.

- Кај возрасни, СИОФОР® 500 mg, СИОФОР® 850 mg, СИОФОР® 1000 mg филм-обложени таблети може да се користат како монотерапија или во комбинација со други орални антидијабетици или во комбинација со инсулин.
- Кај деца почнувајќи од 10 годишна возраст и адолесценти, СИОФОР® 500 mg, СИОФОР® 850 mg, СИОФОР® 1000 mg филм-обложени таблети може да се користат како монотерапија или во комбинација со инсулин.

Забележана е редукција на дијабетични компликации кај возрасни гојазни пациенти со тип 2 дијабет третирани со метформин хидрохлорид како примарна терапија по неуспех со диета (види 5.1 Фармакодинамски особини).

4.2. Дозирање и начин на употреба

Возрасни:

Монотерапија и комбинација со други орални антидијабетици :

Вообичаено почетно дозирање на метформин хидрохлорид од 500 mg и 850 mg е една таблета 2 до 3 пати на ден за време или после оброк. По 10 до 15 дена дозата треба да биде подесена врз основа на концентрацијата на крвната гликемија. Постепено зголемување на дозата доведува до подобра гастроинтестинална подносливост.

Кај пациенти кои примаат високи дози на метформин хидрохлорид (2 до 3 грами на ден), можно е да се заменат две таблети од СИОФОР® 500 mg филм-

обложени таблети со една таблета од СИОФОР® 1000 mg филм-обложени таблети.

Максимална препорачана доза е 3 g на ден, земена во три поединечни дози. Ако е потребно да се направи замена од друг орален препарат: претходната антидијабетична терапија се прекинува и се заменува со метформин според претходно наведеното дозирање.

Комбинација со инсулин:

Метформин хидрохлоридот и инсулинот може да се користат во комбинирана терапија за да се постигне подобра контрола на гликемијата во крвта. Метформин хидрохлорид се применува со вообичаена почетна доза од 500 mg или 850 mg и тоа една таблета 2 до 3 пати на ден, додека дозата за инсулин се подесува врз база на одредување на нивото на крвната гликемија.

Постари лица: Поради можноста за намалена бубрежна функција кај постари лица, потребна е корекција на дозата на метформин хидрохлорид во зависност од степенот на смаленоста на бубрежната функција. Неопходни се постојани проверки на бубрежната функција (види 4.4).

Деца и адолесценти:

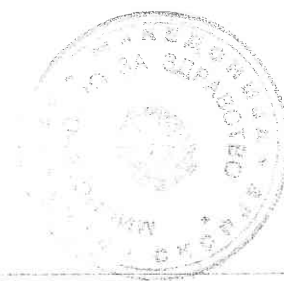
Монотерапија и комбинација со инсулин:

- Сиофор® 500 mg, Сиофор® 850 mg, Сиофор® 1000 mg филм-обложени таблети може да се користат кај деца почнувајќи од 10 годишна возраст и кај адолесценти.
- Вообичаена почетна доза е една таблета од 500 mg или 850 mg еднаш дневно, за време или после оброк.

По 10 до 15 дена дозата треба да биде подесена врз основа на концентрацијата на крвната гликемија. Постепено зголемување на дозата доведува до подобра гастроинтестинална подносливост. Максимална препорачана доза на метформин хидрохлорид е 2 g на ден, поделена на 2 или 3 поединечни дози.

4.3. Контраиндикации

- Хиперсензитивност на метформин хидрохлорид или на некои од ексципиентите.
- Дијабетична кетоацидоза, дијабетична пре-кома.
- Бубрежна инсуфициенција или бубрежна дисфункција (креатинин клиренс <60 ml/min).
- Акутни состојби со потенцијални промени на бубрежната функција како на пример: дехидратација, тешка инфекција, шок, интраваскуларна администрација на јодирани контрастни средства (види 4.4).
- Акутни или хронични болести кои може да предизвикаат ткивна хипоксија како на пример: срцева или респираторна инсуфициенција, свеж миокардијален инфаркт, шок.
- Хепатална инсуфициенција, акутно труење со алкохол, алкохолизам.
- Лактација.



4.4. Специјални предупредувања и претпазливост при употреба

Лактична ацидоза:

Лактичната ацидоза е ретка, но сериозна метаболна компликација (висок морталитет во отсуство на итен третман) која се јавува при акумулација на метформин хидрохлорид. Пријавени се случаи на лактична ацидоза кај пациенти кои се на третман со метформин хидрохлорид, а имаат сигнификантна бубрежна инсуфициенција. Нејзината појава може и треба да се намали преку примарно следење на другите фактори на ризик како што се: нередовна контрола на дијабетесот, кетоза, пролонгирано гладување, интензивно консумирање на алкохол, хепатална инсуфициенција и секоја состојба асоцирана со хипоксија.

Дијагностицирање:

Ризикот од лактична ацидоза мора да биде земен во предвид и во случај на неспецифични знаци како што се мускулни грчеви со дигестивни пореметувања како што се абдоминална болка и тешка астенија. Лактичната ацидоза се карактеризира со ацидозна диспнеа, абдоминална болка и хипотермија проследена со коматозна состојба. Дијагностичко-лабораториските тестови покажуваат намален крвен рН, плазматско ниво на лактати над 5 mmol/L, зголемен анионски "gap" и зголемен однос на лактати/пирувати. Доколку постои сомневање за метаболичка ацидоза, земањето на метформин хидрохлорид треба да се прекине и пациентот итно да се хоспитализира (види 4.9).

Ренална функција:

Бидејќи метформин хидрохлорид се екскретира преку бубрезите, нивото на серумскиот креатинин треба да се одредува пред почетокот на третманот и постојано во тек на третманот:

- најмалку еднаш годишно кај пациенти со нормална бубрежна функција,
- најмалку два до четири пати годишно кај пациенти со серумски креатинин на горната нормална граница и кај постари лица.

Намалената бубрежна функција кај постари лица е честа и асимптоматска.

Потребна е посебна внимателност во случаи каде бубрежната функција може да биде намалена, на пример кога се започнува антихипертензивна терапија или диуретична терапија и кога се започнува терапија со нестероидни антиинфламаторни лекови.

Администрација на контрастни средства кои содржат јод:

Интраваскуларна администрација на контрастни средства кои содржат јод во радиолошки испитувања може да доведе до бубрежна инсуфициенција, затоа метформин хидрохлорид не треба да се зема пред или за време на тестот и 48 часа по испитувањето и да не се започне повторно со земање од воспоставувањето на нормална бубрежна функција (види 4.5).

Хируршки зафати:

Метформин хидрохлорид не треба да се зема 48 часа пред одреден хируршки зафат со општа, спинална или епидурална анестезија. Терапијата не треба да се започне со повторно земање порано од 48 часа по хируршката интервенција или повторно земање на перорална нутриција и тоа само доколку не е воспоставена нормална бубрежна функција.

Деца и адолесценти:

Пред да се започне со третман со метформин хидрохлорид потребно е констатирање на дијагнозата на тип 2 дијабетес мелитус.

Не се потврдени значајни ефекти во растењето и пубертетот кај деца при терапија со метформин хидрохлорид за период од една година. За влијанието на метформинот во периодот на растењето и пубертетот кај подолгогодишентретман засега нема информации. Затоа се препорачува внимателно следење на метформинските ефекти за овие периоди кај деца кои се третирани со метформин хидрохлорид, особено кај пред-пубертетската возраст.

Деца на возраст меѓу 10-12 години:

Само 15 пациенти на возраст од 10 до 12 години беа вклучени во контролираните клинички студии спроведени кај деца и адолесценти. Иако ефикасноста и сигурноста на метформин хидрохлорид кај овие деца не се разликува во однос на ефикасноста и сигурноста кај постари деца и адолесценти, потребна е посебна претпазливост при препишување на лекот кај деца помеѓу 10 и 12 годишна возраст.

Други предупредувања:

Сите пациенти треба да ја продолжат својата диета со соодветно внесување на јаглехидрати во текот на денот. Пациентите со прекумерна тежина треба да продолжат со нивната строго контролирана диета.

Потребно е постојано изведување на вообичаени контроли на гликемијата.

Метформин хидрохлорид земен сам никогаш не предизвикува хипогликемија, но, мора да се внимава при истовремена апликација во комбинација со инсулин или сулфонилуреа.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Комбинации кои не се препорачуваат:

Алкохол:

Зголемен ризик од лактична ацидоза при акутна интоксикација со алкохол, особено во контекст на: гладување или малнутриција, хепатална инсуфициенција. Избегнувајте консумирање на алкохолни пијалаци или лекови кои содржат алкохол.

Контрастни средства кои содржат јод (види 4.4):

Интраваскуларна администрација на контрастни средства кои содржат јод може да доведе до бубрежна инсуфициенција, резултирајќи со акумулација на метформин хидрохлорид и зголемен ризик од лактична ацидоза.

Метформин хидрохлорид не треба да се зема непосредно пред и за време на тестот, како и 48 часа по испитувањето, и да не се започне повторно со земање до воспоставувањето на нормалната ренална состојба.

Комбинации кај кои е потребна претпазливост:

Глукокортикоиди (системски и локални начини на апликација); бета-2-агонисти и диуретици имаат интринзична хипергликемиска активност. Информирајте го пациентот и изведете пофреквентен мониторинг на крвната гликемија, посебно на почетокот на третманот. Доколку е потребно прилагодете ги дозите на антидијабетичниот лек во текот на терапијата со другиот лек се до неговото прекинување.

АКЕ-Инхибитори

може да го намалат нивото на глукозата во крвта. Доколку е потребно, прилагодете ги дозите на метформин хидрохлорид во текот на терапијата со другиот лек се до неговото прекинување.

4.6. Бременост и доење

До денес, не постојат сигурни епидемиолошки податоци иако испитувањата кај животни не покажале штетни ефекти на бременоста, ембрионалниот, феталниот развој, породувањето и постнаталниот развој (види 5.3)

Кога пациентката планира бременост и во тек на бременоста, дијабетесот не треба да биде третиран со метформин хидрохлорид, но треба да се користи инсулин со цел да се одржува нивото на крвна гликемија во нормални граници и колку што е можно поблиску со цел да се намали ризикот од фетални малформации асоцирани од абнормални вредности на крвната гликемија.

Метформин хидрохлорид се екскретира во млекото кај стаорци за време на лактација. Слични податоци кај жените во периодот на лактација не се потврдени но сепак е потребно да се прекине доењето или третманот со метформин хидрохлорид а при тоа да се има во предвид здравјето на мајката.

4.7. Ефекти врз способноста за управување со возила и машини

Метформин хидрохлорид како монотерапија не предизвикува хипогликемија и затоа нема никаков ефект врз способноста за управување со возила и машини.

Сепак, пациентите треба да бидат предупредени за можен ризик од хипогликемија кога метформин хидрохлорид се применува во комбинација со други антидијабетични агенси (сулфонилуреа, инсулин, репаглинид).

4.8. Несакани дејства

Може да се појават следните несакани дејства при третман со метформин хидрохлорид со фреквенција дефинирана како што следи: многу чести: $\geq 1/10$; чести $\geq 1/100$, $< 1/10$; невообичаени $\geq 1/1,000$, $< 1/100$; ретки $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$; многу ретки $< 1/10,000$ и непознати случаи (не може да се проценат од достапните податоци).

Секое групирање по фреквентност на несаканите дејства се претставени како што се намалува сериозноста.

Нарушувања на нервниот систем:

Чести: Нарушувања на вкусот

Гастроинтестинални нарушувања:

многу чести: Гастроинтестинални симптоми како гадење, повраќање, дијареа, абдоминални болки и губиток на апетит. Овие несакани ефекти се појавуваат обично на почеток на терапијата и симултано исчезнуваат во најголемиот број случаи. За превенција на овие дигестивни нарушувања се препорачува дневната доза на метформин хидрохлорид да се подели на 2 или 3 пати, земена за време или после оброк. Бавно покачување на дозата може да ја подобри гастроинтестиналната толерантност.

Нарушувања на кожата и субкутаното ткиво:

многу ретки: Кожни реакции како црвенило, чешање, уртикарија



Метаболизам и нарушувања во исхраната:

многу ретки:

Лактична ацидоза (види 4.4.)

Намалување на апсорпцијата на витаминот B12 со намалување на серумското ниво при долготрајна терапија со метформин хидрохлорид. Оваа појава треба да се земе во предвид доколку се работи за пациент со мегалобластна анемија.

Хепатобилилијарни нарушувања:

Непознати случаи: Изолирани случаи на абнормалности на црнодробните функционални тестови или хепатитис кој се повлекува со прекинување на метформин хидрохлорид.

Во публикациите од пост-маркетиншките испитувања и контролираните клинички студии кај педијатриска популација од 10-16 годишна возраст третирани во текот на една година, пријавените несакани дејства по природа и тежина се слични како оние кај возрасни.

4.9. Предозирање

Дури и при толку високи дози како 85 g не е забележана хипогликемија, иако во вакви околности има појава на лактична ацидоза. Високи прекумерни дози на метформин хидрохлорид или придружни ризици може да доведат до лактична ацидоза. Лактичната ацидоза е ургентна медицинска состојба која бара интервенција во болнички услови. Најдобар начин за отстранување на лактатот и метформин хидрохлорид е хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1. Фармакодинамиски особини

Фармакотерапевтска група: Орални антидијабетици. Бигваниди; АТЦ код: A10BA02

Метформин хидрохлорид е бигванид со антихипергликемичен ефект, намалувајќи ја и базалната и постпрандијалната плазматска концентрација на глукозата. Не стимулира секреција на инсулин и затоа не предизвикува хипогликемија.

Метформин хидрохлорид може да делува преку 3 механизми:

- (1) Зголемува превземање и искористување на гликозата во напречно-пругастата мускулатура со што ја смалува инсулинската резистенција.
- (2) Смалува продукција на гликоза во црн дроб (успорена гликонеогенеза и гликогенолиза)
- (3) Смалува ниво на липопротеини со мала и многу мала густина (VLDL, LDL)
- (4) и забавување на интестиналната абсорпција на глукоза.

Метформин хидрохлорид ја стимулира интрацелуларната синтеза на гликоген делувајќи на гликоген синтаза.

Метформин хидрохлорид го зголемува транспортниот капацитет на сите типови на мембрански глукозни транспортери (GLUT) познати до денес.

Кај луѓе, освен овие ефекти на крвната гликемија, метформин хидрохлорид има независен позитивен ефект на метаболизмот на липиди. Ова е демонстрирано при терапевтски дози на средно- и долготрајни контролирани клинички испитувања: метформин хидрохлорид доведува до редукција на нивото на тоталниот холестерол, ЛДЛ-холестерол и вкупни триглицериди.



Клиничка ефикасност:

Проспективната рандомизирана студија (UKPDS) ги потврди долготрајните предности на интензивна контрола на гликемијата кај возрасни пациенти со тип 2 дијабет.

Анализите од резултатите кај пациенти со прекумерна тежина третирани со метформин хидрохлорид по неуспех само со диета покажаа:

-сигнификантно намалување на апсолутен ризик на било која компликација поврзана со дијабетес кај метформинската група (29.8 случаи/1000 пациенти-годишно) во однос на третман само со диета (43.3 случаи/1000 пациенти-годишно), $p=0.0023$, и во однос на групите на комбинирана монотерапија сулфониуреа и инсулин (40.1 случаи/1000 пациенти годишно), $p=0.0034$;

-сигнификантна редукција на апсолутен ризик на mortalитет поврзан со дијабетот: метформин хидрохлорид 7.5 случаи/1000 пациенти-годишно, само со диета 12.7 случаи/1000 пациенти-годишно, $p=0.017$;

-сигнификантна редукција на апсолутен ризик на вкупен mortalитет: метформин хидрохлорид 13.5 случаи/1000 пациенти-годишно во однос само на диета 20.6 случаи/1000 пациенти-годишно ($p=0.011$), и во однос на групите на комбинирана сулфониуреа и инсулин монотерапија 18.9 случаи/1000 пациенти-годишно ($p=0.021$);

-сигнификантна редукција на апсолутен ризик од миокардијален инфаркт: метформин хидрохлорид 11 случаи/1000 пациенти-годишно, во однос само на диета 18 случаи/1000 пациенти-годишно ($p=0.01$)

Кога метформин хидрохлорид се користи како лек од втор избор во комбинација со сулфониуреа не покажува клинички предности.

Кај тип 1 дијабет, комбинација на метформин хидрохлорид и инсулин е користена кај селектирани пациенти, но не се пријавени клинички предности.

Контролираните клинички студии кај лимитирана педијатриска популација од 10-16 годишна возраст третирана во текот на една година демонстрираа сличен одговор во гликемиската контрола како онаа кај возрасни.

5.2. Фармакокинетички особини

Абсорпција:

По перорален апликација метформинот се абсорбира од тенките црева и Стах се постигнува за околу 2 часа. Биорасположивоста на метформин хидрохлорид од 500 mg или 850 mg таблета е приближно 50-60% кај здрави доброволци. По перорална апликација од нересорбираната количина во фецесот се елиминира 20-30%.

При хроничен перорален третман со метформин потребен период за урамнотежувањето на плазматските концентрации (steady state) е 24 до 48 часа и во зависност од големините на поединечните дози се движат од 1-3,1 мцг/мл.

Храната и патолошките состојби пратени со забрзан мотилитет во гастроинтестиналниот тракт можат значајно да ја намалат абсорпцијата на метформин хидрохлорид.

Дистрибуција:

Врзувањето за плазма протеините е занемарливо. Метформин хидрохлорид се дистрибуира и во еритроцитите. Пикот во крвта е понизок од плазма пикот и се појавува скоро во исто време. Црвените крвни клетки најчесто го претставуваат вториот компартмент за дистрибуција. Просечниот волумен на дистрибуција (V_d) е $mefu\ 63-276\ L$.

Метаболизам:

Метформин хидрохлорид се екскретира непроменет во урината. Не се идентификувани метаболити кај луѓе.

Елиминација:

Реналниот клиренс на метформин хидрохлорид кај здрави особи е поголем од 400 ml/мин, што индицира дека метформинот хидрохлорид се елиминира со гломеруларна филтрација и тубуларна секреција. По перорална апликација, терминалниот елиминациски полуживот на метформин е околу 6.5 часа.

Кога бубрежната функција е намалена, бубрежниот клиренс се намалува во однос на креатининот и елиминациониот полуживот е продолжен, доведувајќи до покачени вредности на метформин хидрохлорид во плазмата.

Деца и адолесценти:

Студија на еднократно дозирање: По еднократна доза на метформин хидрохлорид 500 mg кај педијатриски пациенти покажан е сличен фармакокинетички профил како и кај здрави возрасни индивидуи.

Студија на повеќекратно дозирање: Податоците се само од една студија. По повторување на дозата од 500 mg два пати дневно за 7 дена кај педијатриски пациенти пикот на плазма концентрацијата (C_{max}) и системската експозиција (AUC_{0-t}) се намалени околу 33% и 40%, во споредба со возрасни дијабетичари кои земале повеќекратни дози од 500 mg два пати дневно за 14 дена. Бидејќи дозата индивидуално се титрира во зависност од гликемијата, овие податоци имаат лимитирана клиничка важност.

5.3. Предклинички податоци за сигурносна употреба на лекот

Резултатите од предклиничките испитувања на специјализираната токсичност (мутагеност, тератогеност, ембриотоксичност, канцерогеност, репродукција) укажуваат дека метформинот поседува прифатлив профил кај хроничен третман.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Сиофор® 500 mg: хипромелоза, повидон, магнезиум стеарат, макрогол 6000, титаниум диоксид (E171).

Сиофор® 850 mg: хипромелоза, повидон, магнезиум стеарат, макрогол 6000, титаниум диоксид (E171).

Сиофор® 1000 mg: хипромелоза, 15000 mPas, повидон K25, магнезиум стеарат, макрогол 6000, титаниум диоксид (E171).

6.2. Инкомпатибилност

/

6.3. Рок на траење

3 години (СИОФОР® 500 mg; СИОФОР® 850 mg; SIOFOR 1000 mg)

6.4. Специјални услови на чување

Нема посебни предупредувања за условите на чување.



6.5. Природа и содржина на пакување

СИОФОР® 500 mg: ПВЦ/алуминиум блистер или ПВЦ/ПВДЦ/Аалуминиум блистер со 30 таблети, 60 таблети и 120 таблети

СИОФОР® 8500 mg: ПВЦ/алуминиум блистер или ПВЦ/ПВДЦ/Аалуминиум блистер со 30 таблети, 60 таблети и 120 таблети

СИОФОР® 1000 mg: ПВЦ/алуминиум блистер или ПВЦ/ПВДЦ/Аалуминиум блистер со 30 таблети, 60 таблети и 120 таблети

6.6. Специјална претпазливост за отстранување

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ,
Лондонска 19 , 1000 Скопје,
Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-11869/08 СИОФОР® 500 mg - 30 таблети
15-11870/08 СИОФОР® 500 mg - 60 таблети
15-11871/08 СИОФОР® 500 mg - 120 таблети
15-11872/08 СИОФОР® 850 mg - 30 таблети
15-11873/08 СИОФОР® 850 mg - 60 таблети
15-11874/08 СИОФОР® 850 mg - 120 таблети
15-11866/08 СИОФОР® 1000 mg - 30 таблети
15-11867/08 СИОФОР® 1000 mg - 60 таблети
15-11868/08 СИОФОР® 1000 mg - 120 таблети

9. ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА/ ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА 31.03.2009

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

11.03.2009

Произведува:

Berlin-Chemie. AG. (Menarini Group)
Берлин, Германија

