

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1.Търговско име на лекарствения продукт

Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten

Метфогамма® 1000 mg филмтаблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	
704/03.10.06	<i>Mench</i>

2. Количествен и качествен състав

Активно действащи съставки: Всяка филмирана таблетка съдържа 1000 mg Metformin hydrochloride, съответстващ на 780 mg Metformin.

Помощни вещества: Моля, вижте раздел 6.1.

3. Лекарствена форма филмирани таблетки

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на неинсулинозависим тип захарен диабет (НИЗЗД, тип 2), особено при пациенти със свръхтегло, при които само чрез диета и физически упражнения не може да се постигне необходимото понижение на нивото на кръвната захар.

- **Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten** може да се прилага при възрастни като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни продукти, вкл. инсулин.

- При деца над 10 годишна възраст и при младежи **Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten** може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

При възрастни със свръхтегло и неинсулинозависим захарен диабет тип 2 (НИЗЗД, тип 2), след неуспех от диетата, е наблюдавано понижение на честотата на усложненията от диабета при лечение с метформин, като първо средство на избор. (виж 5.1. "Фармакодинамични свойства").

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни продукти

- Обикновено инициращата дозировка представлява прием на ½ (половин) филмирана таблетка, съдържаща 1000 мг метформин хидрохлорид, два или три пъти дневно, по време на хранене или след него.

След 10 до 15 дни дозировката трябва да се коригира, съгласно резултатите от измерванията на нивото на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозировката въздейства позитивно върху гастроинтестиналната поносимост на продукта.

Препоръчваната максимална дневна доза е 3 g метформин дневно.

- При преход от друг перорален антидиабетен продукт към метформин, първо трябва да се спре медикаментът от предишната терапия и след това да се започне терапия с метформин, съгласно гореописаната дозировка.

Комбиниране с инсулин

Метформин хидрохлорид и инсулин могат да се комбинират, за да се постигне по-добър контрол върху нивото на кръвната захар. Обичайната начална дозировка е ½ (половин) филмирана таблетка, съдържаща 1000 мг метформин хидрохлорид два до три пъти дневно, докато инсулиновите дози се изчисляват според измерените нива на кръвната захар.



Пациенти в напреднала възраст

Тъй като при пациентите в напреднала възраст бъбречната функция често е ограничена, дозирането на метформина трябва да бъде съобразено с нея. В тази връзка е необходимо редовно изследване на бъбречната функция (виж точка 4.4. " Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба ").

Деца на и над 10 години и младежи

Монотерапия и комбинирана терапия с инсулин

- Обичайната начална дозировка е ½ (половин) филмирана таблетка, съдържаща 500 мг метформин хидрохлорид веднъж дневно по време на хранене или след него.

- След 10 до 15 дни дозата трябва да се коригира в съответствие със стойностите на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозировката въздейства позитивно върху гастроинтестиналната поносимост на медикамента.

Максималната препоръчвана дневна доза е 2 g метформин хидрохлорид на ден, приемани на две или три отделни дози.

4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към метформин хидрохлорид или някое от помощните вещества;
- диабетна кетоацидоза, диабетна прекома;
- бъбречна недостатъчност или смущения в бъбречната функция (например серумен креатинин > 135 µmol/l при мъже, респ.>110 µmol/l при жени);
- остри състояния, които могат да доведат до ограничаване на бъбречната функция, например:
 - обезводняване,
 - тежки инфекции,
 - шок;
- интравазално прилагане на йодсъдържащи контрастни средства (виж раздел 4.4."Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба");
- остри или хронични заболявания, които могат да доведат до тъканна хипоксия, като:
 - сърдечна или дихателна недостатъчност,
 - пресен миокарден инфаркт,
 - шок;
- чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм;
- кърмене.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

При лактатната ацидоза се касае за едно рядко, но тежко протичащо метаболитно усложнение (с висока смъртност при отсъствие на спешно лечение), което може да бъде причинено от натрупването на метформин. Всички известни до сега случаи на лактатна ацидоза, при лекувани с метформин пациенти, включват преди всичко диабетици с тежка бъбречна недостатъчност. Случаите на лактатна ацидоза може и трябва да бъдат намалени, като се обхванат и други рискови фактори (например лошо контролиран диабет, кетонемия, гладуване, прекомерна консумация на алкохол, чернодробна недостатъчност и всички състояния, протичащи с хипоксия).

Диагноза:

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидотична диспнея с коремни оплаквания и хипотермия, последвани от кома. Към значимите за диагнозата лабораторни параметри спадат: пониженото рН на кръвта, плазмено ниво на лактат над 5 mmol/l, както и повишение на анионния дефицит и на съотношението лактат/пируват. Когато съществува подозрение за наличие на метаболитна ацидоза, трябва да се прекрати приемът на метформин и пациентът незабавно да бъде приет в болница (виж раздел 4.9. "Предозиране").

Бъбречна функция

Тъй като метформинът се излъчва чрез бъбреците, то преди началото на лечението, както и след това, трябва да се провежда редовен контрол на серумното ниво на креатинина:

- най-малко веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция;



- не по-малко от два до четири пъти годишно при пациенти, чиито серумни нива на креатинина са на горната граница на нормата, както и при пациенти в напреднала възраст.

Намалението на бъбречната функция при по-възрастни пациенти е често срещано и асимптоматично. Особено внимание се изисква в ситуации, в които може да настъпи ограничение на бъбречната функция (например започване на терапия с антихипертензивни средства или диуретици, или с нестероидни противовъзпалителни средства).

Приложение на йодсъдържащи контрастни средства:

Тъй като интравазалното въвеждане на йодсъдържащи контрасти при радиологични изследвания може да доведе до бъбречна недостатъчност, приемът на метформин хидрохлорид трябва да се спре преди, по време на изследването и до 48 часа след него. Терапията следва да се продължи само, ако последваща проверка установи наличие на нормална бъбречна функция.

Хирургични интервенции:

Приемът на метформин хидрохлорид трябва да бъде спрян 48 часа преди планирани хирургични интервенции с обща или спинална/епидурална анестезия. Терапията не трябва да се възобновява преди да са минали поне 48 часа от операцията, нормалното хранене да е възобновено и да е потвърдено, че бъбречната функция е нормална.

Деца и младежи:

Диагнозата захарен диабет, тип 2, трябва да се потвърди преди да се започне терапия с метформин. По време на едногодишни контролирани клинични проучвания не беше забелязано метформинът да влияе върху растежа или пубертета, макар че няма данни за дългосрочни резултати точно по тези специфични показатели. По тази причина се препоръчва внимателно да се следи за евентуално влияние на метформина върху тези параметри.

Деца на възраст между 10 и 12 години

При проведените контролирани клинични проучвания при деца и юноши, само 15 от пациентите са били на възраст между 10 и 12 години. Въпреки, че ефикасността и безопасността при използването на метформин при деца под 12 г. не се отличаваше от тези при по-големи деца, при предписване на метформин на пациенти на възраст между 10 и 12 г. се препоръчва особено внимание.

Други предпазни мерки:

- Всички пациенти трябва да продължат диетата си, като при това консумацията на въглехидрати трябва да бъде равномерно разпределена. Пациентите със свръхтегло трябва да провеждат диети с редуцирана калорийна стойност.
- Рутинните лабораторни прегледи за контрол на захарния диабет трябва да се провеждат редовно.
- Метформин хидрохлоридът сам не води до хипогликемия, но е необходимо повишено внимание при комбинацията му с инсулин и сулфанилурейни лекарствени продукти.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Комбинации, които не се препоръчват:

Алкохол

При остра алкохолна интоксикация съществува повишен риск от лактатна ацидоза, особено ако са на лице:

- гладуване (постене) или недостатъчно хранене;
- чернодробна недостатъчност.

Да се избягва консумация на алкохол и алкохолсъдържащи лекарствени продукти.

Йодсъдържащи контрастни средства

При интравазално прилагане на йодсъдържащи контрастни средства може да настъпи бъбречна недостатъчност и по този начин да се акумулира метформин. Така се създава повишен риск от настъпване на лактатна ацидоза. Употребата на метформин трябва да се спре преди, по време на изследването и до 48 часа след него. Терапията трябва да продължи само, ако последваща проверка установи наличие на нормална бъбречна функция.



Комбинации при които са необходими специални предпазни мерки

Глюкокортикоиди (системни и за локално приложение), β_2 -агонисти и диуретици притежаващи вътрешна хипергликемична активност. Моля, информирайте Вашите пациенти за това и проследявайте кръвната захар често и редовно, особено в началото на терапията. По време на терапия с друг лекарствен продукт, както и при прекъсване на такава терапия, титрирайте дозата на антидиабетния лекарствен продукт, доколкото е необходимо.

АСЕ-инхибиторите могат да доведат до снижаване на нивото на кръвната захар. По време на терапия с друг лекарствен продукт, както и при прекъсване на такава терапия, регулирайте дозата на антидиабетния лекарствен продукт, доколкото е необходимо.

4.6. Бременност и кърмене

Приложение по време на бременност

Към настоящия момент няма налични епидемиологични данни. В експерименти с животни не беше намерено доказателство за увреждащи въздействия върху бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (виж също раздел 5.3.).

Диабетно болните пациентки, които са бременни или имат намерение да забременеят, трябва да не се лекуват с метформин хидрохлорид. В тези случаи нивото на кръвната захар трябва да се поддържа с инсулин, до колкото е възможно добре, в рамките на нормалните стойности, за да се намали риска от фетални малформации вследствие патологичните нива на кръвната захар.

Приложение по време на кърмене

При плъхове, метформинът преминава в кърмата. В това отношение все още няма достатъчни познания при хора и според значението на лекарствения продукт за здравето на майката се взема решение дали да се прекрати кърменето, или да се спре приемът на метформин.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монотерапията с Metfogamma® 1000 mg Filmtabletten не води до хипогликемия и поради това няма въздействие върху възможностите за шофиране или върху способността за обслужване на машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че при комбинация на метформин с други антидиабетни лекарствени продукти (сулфанилурейни средства, инсулин, репаглинид) съществува риск от хипогликемия.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При оценяването на нежеланите реакции са използвани следните стойности за честотата на тяхната поява:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Не чести ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$)

Много чести: стомашно-чревни симптоми като гадене, повръщане, диария, коремни болки и загуба на апетит. Тези нежелани реакции се срещат най-често в началото на терапията и в повечето случаи изчезват спонтанно. За да се избегнат тези стомашно-чревни симптоми се препоръчва метформин хидрохлоридът да се приема по време на хранене или след хранене под форма на две или три отделни дози. Бавното повишаване на дозировката също може да намали гастро-интестиналната непоносимост.

Нарушения на нервната система

Чести: Промяна във вкусовите усещания

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Кожни реакции като еритем, сърбеж и уртикария.

Нарушения в метаболизма и храненето



Много редки: При пациенти, лекувани продължително време с метформин, много рядко се съобщава за намаляване абсорбцията на витамин В₁₂ и за намаляване на серумното му ниво. Това би могло да се има предвид като вероятна причина при пациенти с мегалобластна анемия.

Много редки: Лактатна ацидоза (0,03 случая / 1000 пациентгодини; виж 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Хепато-билиарни нарушения

Много редки: Абнормни тестове за чернодробни функции или хепатит, обратими след прекратяване приема на метформин хидрохлорид.

Ограничени данни показват, че нежеланите реакции при децата са подобни на тези при възрастните.

4.9. Предозиране

При дози до 85 g не е наблюдавана хипогликемия, въпреки че са известни случаи на ацидоза при тези обстоятелства. При по-голямо предозиране или наличие на съпровождащи рискове може да настъпи лактатна ацидоза. Тогава са необходими спешни медицински мерки, които трябва да се провеждат в болнични условия. Ефективен метод за отстраняване на лактата и метформина от човешкото тяло е хемодиализата.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Перорални антидиабетни лекарствени продукти (храносмилателен тракт и метаболизъм)

АТС-код: A10BA02

Метформинът е бигванид с понижаващо кръвната захар действие и предизвиква понижението както на базалното, така и на постпрандиалното ниво на кръвната захар. Той не стимулира инсулиновата секреция и поради това не води до хипогликемия.

Вероятно действието на метформина почива на три механизма на въздействие:

1. Намаляване на продукцията на глюкоза в черния дроб, чрез подтискане на глюконеогенезата и гликогенолизата;
2. Повишаване на инсулиновата чувствителност в мускулатурата и с това, подобряване на периферното поемане и усвояване на глюкоза;
3. Подтискане на интестиналната глюкозна абсорбция.

Метформинът стимулира интрацелуларната синтеза на гликоген чрез действието си върху гликогенсинтазата.

Метформинът повишава транспортния капацитет на всички до сега познати мембранно локализирани транспортни протеини за глюкоза (GLUT).

Независимо от своето действие върху нивата на кръвната захар, метформинът, повлиява положително на липидния метаболизъм при хората. Това бе установено при терапевтични дозировки в рамките на контролирани средносрочни и дългосрочни проучвания. Метформинът води до снижаване на общия холестерол, LDL-холестерола и на триглицеридите.

Клинична ефективност:

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) демонстрира дългосрочната полза от интензивния контрол за постигане нормализирано ниво на кръвната захар при пълнолетни пациенти с диабет тип 2. При анализ на резултатите на пациенти със свръхтегло, които след неуспех от прилаганата диета са лекувани само с метформин, се получават следните данни:

- сигнификантно понижаване на абсолютния риск от развитие на всички усложнения от диабета в групата лекувана с метформин хидрохлорид (29,8 случая / 1000 пациентгодини) в сравнение с групата лекувана само с диета (43,3 случая / 1000 пациентгодини), $p=0,0023$, както и в сравнение с групите лекувани само със сулфанилуреини продукти или с инсулин (40,1 случая / 1000 пациентгодини), $p=0,0034$;



- сигнификантно понижение на абсолютния риск на смъртността, обусловена от диабета, като фактор: метформин хидрохлорид – 7,5 случая / 1000 пациентгодини, в сравнение с групата лекувана само с диета – 12,7 случая / 1000 пациентгодини, $p=0,017$;
- сигнификантно понижение на абсолютния риск на общата смъртност: метформин 13,5 случая / 1000 пациентгодини, в сравнение с групата само с диета – 20,6 случая / 1000 пациентгодини ($p=0,011$) и в сравнение с групите, лекувани само със сулфанилуреини продукти и с инсулин – 18,9 случая / 1000 пациентгодини ($p=0,021$);
- сигнификантно понижение на абсолютния риск от миокарден инфаркт: метформин 11 случая / 1000 пациентгодини, в сравнение с групата само с диета – 18 случая / 1000 пациентгодини ($p=0,01$)

При употребата на метформин, като медикамент придружаващ терапия със сулфанилуреен продукт не може да се докаже предимство по отношение на клиничните резултати.

При диабет тип 1, комбинацията метформин хидрохлорид и инсулин е проучена при ограничен брой пациенти, но клиничните преимущества от тази комбинация не могат да се демонстрират убедително.

Контролирани едногодишни изследвания върху ограничен брой пациенти, на възраст между 10 и 16 г., показват влияние върху регулирането на кръвна захар подобно на това при възрастните.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максималната плазмена концентрация (T_{max}) се постига 2,5 часа след приемане на перорална доза метформин хидрохлорид. Абсолютната бионаличност на филмтаблетка от 500 или от 850 mg метформин хидрохлорид при здрави пациенти, възлиза на около 50 - 60 %. След прием на една перорална доза неабсорбираната и елиминирана чрез фекалиите фракция метформин е 20 - 30 %. При перорален прием абсорбцията на метформин е непълна и показва характер на насищане. Приема се, че фармакокинетиката на метформиновата абсорбция е нелинейна.

При препоръчаните дози и при прилаганите интервали на дозиране, състояние на равновесие по отношение на плазмените концентрации се постига в продължение на 24 до 48 часа. Последните обикновено са по-малки от 1 $\mu\text{g/ml}$. В контролирани клинични проучвания максималните плазмени концентрации на метформин (C_{max}), дори при максимална дозировка, не надхвърлят 4 $\mu\text{g/ml}$.

При прием по време на хранене, абсорбцията на метформин намалява и леко се забавя. След прием на доза от 850 mg се наблюдава понижаване на максималната плазмена концентрация с 40%, намаление на AUC (площта под кривата) с 25 % и удължаване на времето за достигане на максималната плазмена концентрация (T_{max}) с 35 минути.

Клиничната значимост на тези резултати не е известна.

Разпределение:

Свързването с плазмените протеини е пренебрежимо малко. Метформинът преминава в еритроцитите. Максималната концентрация в обща кръв е по-ниска отколкото в плазмата и се установява приблизително по едно и също време.

Еритроцитите вероятно представляват един вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (V_d) се колебае между 63 и 276 литра.

Метаболизъм:

Метформинът се излъчва в непроменена форма чрез урината. Не са идентифицирани негови метаболити при хора.

Елиминиране:

Реналният клирънс за метформин е $> 400 \text{ ml/min}$, което показва, че метформинът се излъчва чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След прием на една перорална доза елиминационният полуживот е около 6,5 часа. При ограничена бъбречна функция реналният клирънс намалява пропорционално на креатининовия клирънс, така че елиминационният полуживот се удължава и се увеличава концентрацията на метформин в плазмата.

Деца



Изследване с многократна доза: След прилагане на 500 гр метформин два пъти дневно в продължение на 7 дни средният максимум на плазмена концентрация (C_{max}) и системната наличност (AUC) бяха намалени съответно с приблизително 33% и 40% в сравнение с тези на пълнолетни пациенти с диабет, които получаваха дози от 2 x 500 мг в продължение на 14 дни. Все пак, тъй като дозата се титрира индивидуално в зависимост от гликемичния контрол, това няма особено клинично значение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Въз основа на предклиничните данни за безопасност от конвенционални проучвания относно фармакологичната сигурност, токсичността при многократно дозиране, генотоксичността, карциногенния потенциал и репродуктивната токсичност, може да се направи извод, че не съществува опасност за човека.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Ядро на таблетката:

Hypromellose, Povidon (K 25), Magnesium stearate (Ph. Eur.).

Филмиращо покритие:

Hypromellose, Macrogol 6000, Titanium dioxide (E171).

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Опаковки по 30 филмирани таблетки (N1)

Опаковки по 120 филмирани таблетки (N2)

6.6. Специфични предпазни мерки при изхвърляне на използван лекарствен продукт или отпадъчни материали от него

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Telefon: 07031/ 6204 -0

Fax: 07031/ 6204-31

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛХМ.

9. Дата на първо разрешаване за употреба или подновяване на разрешението за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

Юли 2006

