

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

**Metfogamma® 500**

**Метфогамма® 500**

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ ..... 1158 ..... / 03.12.07г.
Одобрено: N=8120-11-2007

### 2. Количествен и качествен състав

Една филмтаблетка съдържа 500 mg metformin hydrochloride, еквивалентен на 389,9 mg metformin.

За съдържанието на помощни вещества, вж. т. 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

### 4. Клинични особености

#### 4.1. Показания

Лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни, особено пациенти със свръхтегло, при които само чрез диета и физически упражнения не може да се постигне необходимият контрол върху нивото на кръвната захар.

При възрастни Metfogamma® 500 може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.

При деца на 10 и повече години Metfogamma® 500 може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

При пациенти със свръхтегло и захарен диабет тип 2 (НИЗЗД, тип 2), след неуспех от диетата, е наблюдавано понижаване 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 комбиниране с други перорални антидиабетни лекарствени продукти*

- Обичайната начална доза е една филмтаблетка съдържаща 500 mg или 850 mg metformin hydrochloride 2 до 3 пъти дневно по време или след хранене. След 10 до 15 дни дозата се коригира в зависимост от показателите на кръвната захар. Бавното увеличаване на дозата влияе благоприятно на стомашно-чревната поносимост. Препоръчителна максимална дневна доза – 3 g.
- При преминаване от друг антидиабетен лекарствен продукт към метформин, първо следва да бъде преустановен приема на другия продукт, след което да се започне лечение с метформин според указаната по-горе дозировка.

*Комбиниране с инсулин*

Възможно е прилагането на комбинирана терапия с метформин и инсулин с цел постигане по-добър контрол над кръвната захар. Обичайната начална доза метформин е една таблетка съдържаща 500 mg или 850 mg metformin hydrochloride 2 до 3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се коригира в зависимост от показателите на кръвната захар.



### *Пациенти в напреднала възраст*

Тъй като при по-възрастните пациенти често се наблюдава нарушение на бъбречната функция, дозата метформин трябва да бъде съобразена с нея. Ето защо е наложителен редовен контрол на бъбречната функция (вж. т. 4.4. – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### *Деца и юноши*

Монотерапия и комбинирана терапия с инсулин:

- Обичайната начална доза метформин е една таблетка съдържаща 500 mg или 850 mg metformin hydrochloride 1 път дневно по време или след хранене.
- След 10 до 15 дни дозата се коригира в зависимост от показателите на кръвната захар. Бавното увеличаване на дозата влияе благоприятно на стомашно-чревната поносимост. Препоръчителната максимална дневна доза е 2 g дневно, приемани като 2 или 3 отделни дози.

### 4.3. Противопоказания

- свръхчувствителност към метформин хидрохлорид или някоя от останалите съставки на продукта
- диабетна кетоацидоза, диабетна прекома
- бъбречна недостатъчност или нарушение на бъбречната функция (т.е. ниво на серумния креатинин  $> 135 \mu\text{mol/L}$  за мъже и  $> 110 \mu\text{mol/L}$  за жени).
- остри състояния, потенциално застрашаващи бъбречната функция, като например:
  - обезводняване
  - тежки инфекции
  - шок
  - интравазално прилагане на йодсъдържащи контрастни средства (вж. т. 4.4. – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)
- остри или хронични заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия, като например:
  - сърдечна или дихателна недостатъчност
  - прекаран наскоро миокарден инфаркт
  - шок
- чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм
- кърмене

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

#### Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза е рядко, но сериозно (висока смъртност при отсъствие на своевременно лечение) метаболитно усложнение, до което може да доведе натрупването на метформин. Установените случаи на лактатна ацидоза при пациенти, лекувани с метформин, са най-вече сред диабетици със сериозно нарушение в бъбречната функция. Случаите на лактатна ацидоза могат и трябва да бъдат ограничавани чрез преценка на допълнителните рискови фактори (например, лошо контролиран диабет, кетонемия, продължително гладуване, злоупотреба с алкохол, чернодробна недостатъчност и хипоксични състояния от всякакъв произход).

#### Диагноза:

Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея със стомашни симптоми и хипотермия, последвана от кома. Диагностичните лабораторни показатели сочат намалена киселинност на кръвта, лактатни нива в плазмата над  $5 \text{ mmol/L}$  и повишение на анионния дефицит и на съотношението лактат/пируват. При съмнения за метаболитна ацидоза трябва да се спре приемът на метформин и пациентът да бъде незабавно хоспитализиран (вж. т. 4.9. Препоръки).

#### Бъбречна функция



Тъй като метформинът се отделя чрез бъбреците, преди назначаването на лечение, както и регулярно по време на приема на лекарствения продукт, следва да се контролират нивата на серумния креатинин:

- най-малко веднъж годишно при пациенти с нормална бъбречна функция;
- най-малко два до четири пъти годишно при пациенти с нива на серумния креатинин на горна граница и при пациенти в напреднала възраст.

Намалената бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст е честа и асимптоматична. Специално внимание трябва да се обръща в случаите, когато има предпоставки за нарушаване на бъбречната функция (например, при назначаване на антихипертензивна или диуретична терапия, както и при назначаване на терапия с нестероидни противовъзпалителни средства).

#### Прилагане на рентгеноконтрастно средство

Интравазалното въвеждане на рентгеноконтрастно средство може да доведе до бъбречна недостатъчност. Ето защо метформинът трябва да бъде спрял преди прегледа, по време на прегледа и 48 часа след него. Терапията може да бъде продължена едва след като последващо изследване установи наличие на нормална бъбречна функция.

#### Хирургическа намеса

Метформинът трябва да бъде спрял 48 часа преди планирана операция с обща или невроаксиална анестезия. Обикновено терапията се продължава не по-рано от 48 часа след операцията при възстановено нормално хранене и ако последващото изследване установи наличие на нормална бъбречна функция.

#### Деца и юноши

Преди лечение с metformin е необходимо да се потвърди наличието на захарен диабет тип 2.

В течение на едногодишни контролирани клинични проучвания с metformin не беше установено влияние върху растежа или пубертета, въпреки че дългосрочни резултати в това отношение не са налични. Затова е препоръчително да се следи отблизо за възможни въздействия на metformin върху растежа или пубертета.

#### Деца между 10 и 12 години:

Само 15 пациента на възраст между 10 и 12 години бяха включени в контролираните клинични проучвания, проведени с деца и юноши. Въпреки, че ефикасността и безопасността на metformin при деца под 12 години не се различава от тази при по-големи деца, предписването на metformin на деца между 10 и 12 години трябва да се извършва с особено внимание.

#### Други предпазни мерки

- Всички пациенти трябва да продължат диетата, предвиждаща равномерно разпределен прием на въглехидрати през целия ден, като при това консумацията на въглехидрати трябва да бъде равномерно разпределена. Пациентите със свръхтегло трябва да продължат диетите с редуцирана калорийна стойност.
- Обичайните лабораторни изследвания за диабетен мониторинг трябва да се провеждат редовно.
- Сам по себе си, метформинът не причинява хипогликемия, но е препоръчително повишено внимание при прилагането му в комбинация с инсулин или сулфанилурейни лекарствени продукти.

#### 4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

##### Непрепоръчителни комбинации

##### Алкохол



Повишен риск от лактатна ацидоза при остра алкохолна интоксикация, особено в случай на:

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

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

#### Ренгеноконтрастни средства

Интравазалното въвеждане на рентгеноконтрастно средство може да предизвика бъбречна недостатъчност, която да доведе до натрупване на метформин и увеличаване на риска от лактатна ацидоза. Метформинът трябва да бъде спрял преди изследването, по време на изследването и 48 часа след него. Терапията трябва да продължи само, ако последваща проверка установи наличие на нормална бъбречна функция.

#### Комбинации, които налагат специални предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (системни и за локално приложение), бета-2-агонистите и диуретиците имат подчертана хипергликемична активност. Информирайте пациента и го посъветвайте да следи често кръвната си захар, особено в началото на лечението. При необходимост, регулирайте дозата на антидиабетното средство по време на терапията с друг лекарствен продукт и след неговото прекъсване.

АСЕ-инхибиторите могат да намалят нивото на кръвната захар. При необходимост, регулирайте дозата на антидиабетния продукт по време на терапията с АСЕ-инхибитори и след тяхното прекъсване.

#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Употреба по време на бременност

Засега не съществуват приложими епидемиологични данни. Опитите върху животни не показват вредно въздействие върху бременността, ембрионалното и феталното развитие, раждането или следродовото развитие (вж. и т. 5.3.).

Диабетно болна пациентки, които планират бременност или са бременни, не бива да се лекуват с метформин. В такъв случай трябва да се използва инсулин за поддържане на нивата на кръвната захар възможно най-близки до нормалните, за да се сведе до минимум риска от фетални малформации, свързани с патологичните нива на кръвната захар.

##### Употреба по време на кърмене

Метформинът се отделя в млякото на кърмещи плъхове. Все още няма натрупани данни при хора. Предвид значението на активната субстанция за здравето на майката, трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето, или да се спре приемът на метформин.

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

Metfogamma® 500 сама по себе си не предизвиква хипогликемия и следователно не води до нарушаване на способността за шофиране или работа с машини. Все пак пациентите трябва да имат предвид, че при комбинирано лечение с метформин и други антидиабетни средства (сулфанилурейни продукти, инсулин, репаглинид), може да възникне риск от хипогликемия.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

При оценяването на нежеланите лекарствени реакции са използвани следните данни за честотата на тяхното проявление:

Много чести:	≥10%
Чести:	≥1% - <10%
Нечести:	≥0.1% - <1%



Редки:  $\geq 0.01\%$  -  $< 0.1\%$

Много редки:  $< 0.01\%$

### Стомашно-чревни нарушения

Много чести ( $> 10\%$ ):

Гадене, повръщане, диария, стомашни болки и загуба на апетит. Тези нежелани реакции най-често се появяват в началото на лечението и в повечето случаи отшумяват спонтанно. За да се избегнат стомашно-чревните симптоми, е препоръчително метформин да се приема по време или след хранене в 2 или 3 приема. Бавното увеличаване на дозата също способства за намаление на стомашно-чревните оплаквания.

### Нарушения на нервната система

Чести (1-10%):

Метален вкус.

### Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки ( $< 0,01\%$ ):

Лек еритем при свръхчувствителни пациенти.

### Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки ( $< 0,01\%$ ):

Подгискане резорбцията на витамин В<sub>12</sub> с намаляване на серумните нива при дълготрайна употреба. Тази промяна е без клинично значение.

Много редки

Лактатна ацидоза (0.03 случая /1000 пациент-години) (вж. т. 4.4. – Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

### Хепато-билиарни нарушения

Много редки: абнормни резултати от функционалните тестове на черния дроб или хепатит, които се нормализират след прекратяване приема на метформин хидрохлорид.

## 4.9. Предозиране

При дози до 85 g метформин не е наблюдавана хипогликемия, но има риск от лактатна ацидоза. До лактатна ацидоза могат да доведат остро предозиране или наличие на допълнителни рискови фактори. Необходими са спешни медицински мерки, които трябва да се провеждат в болнични условия. Най-ефективният начин за отстраняване на лактат и метформин е хемодиализата.

## 5. Фармакологични свойства

### 5.1. Фармакодинамични свойства

ПЕРОРАЛЕН АНТИДИАБЕТЕН ЛЕКАРСТВЕН ПРОДУКТ

(Храносмилателна система и метаболизъм)

(АТС код: A10BA02)

Метформинът е бигванид с понижаващо кръвната захар действие, като 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.

Метформинът действа по 3 механизма:



1. Намаляване чернодробната продукция на глюкоза, чрез подтискане на глюконеогенезата и гликогенолизата;
2. Повишаване усвояването на глюкозата в мускулатурата, чрез подобряване на поемането и усвояването на глюкоза;
3. Забавя интестиналната резорбция на глюкоза.

Метформинът стимулира вътрешноклетъчния синтез на гликоген като влияе върху гликогенсинтетазата.

Метформинът увеличава преносния капацитет на всички известни видове мембранни глюкозни транспортери (GLUT).

При хората, независимо от въздействието си върху гликемията, незабавно освободеният метформин оказва благотворно влияние върху мастния метаболизъм. Това е демонстрирано чрез терапевтични дози в контролирани средносрочни и дългосрочни клинични изследвания: незабавно освободеният метформин намалява общото ниво на холестерола, LDL-холестерола и триглицеридните нива.

### Клинична ефективност

Широкомасщабното проучване на диабета UKPDS установи дълготрайните ползи от интензивния контрол на кръвната захар при пациенти с диабет тип 2 и свръхтегло. При анализ на резултатите на пациенти със свръхтегло, които след неуспех от прилаганата диета са лекувани само с метформин, са получени следните данни:

- значително намаляване на абсолютния риск от всякакви свързани с диабета усложнения в групата на приемащите метформин (29.8 случая/ 1000 пациентгодини) в сравнение с подложените само на диета (43.3 случая/ 1000 пациентгодини),  $p=0.0023$ , и в сравнение с пациенти на монотерапия със сулфанилурейни средства и инсулин (40.1 случая/ 1000 пациентгодини),  $p=0.0034$ ;
- значително намаляване на абсолютния риск от свързана с диабета смъртност: метформин 7.5 случая/ 1000 пациент-години, само на диета 12.7 случая/ 1000 пациентгодини,  $p=0.017$ ;
- значително намаляване на абсолютния риск от обща смъртност: метформин 13.5 случая/ 1000 пациентгодини в сравнение с подложените само на диета 20.6 случая/ 1000 пациентгодини ( $p=0.011$ ), и в сравнение с пациенти на монотерапия със сулфанилурейни средства и инсулин 18.9 случая/ 1000 пациентгодини ( $p=0.021$ );
- значително намаляване на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин 11 случая/ 1000 пациентгодини, само на диета 18 случая/ 1000 пациентгодини ( $p=0.01$ )

При употребата на метформин, като втора линия лечение в комбинация със сулфанилурейни лекарствени продукти не е наблюдавано подобрене на клиничните резултати.

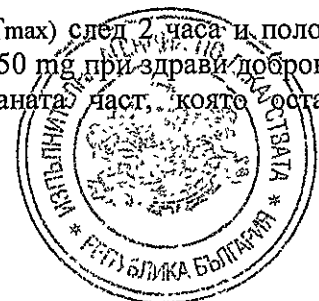
При диабет тип 1, комбинацията от метформин и инсулин е използвана при ограничен брой пациенти, но клиничното значение на тази комбинация все още не е ясно установено.

Контролирани едногодишни клинични изследвания върху ограничена група пациенти на възраст между 10 и 16 години показва подобен ефект върху контрола на кръвната захар, както при възрастните.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

След перорален прием на метформин, той се резорбира напълно ( $T_{max}$ ) след 2 часа и половина. Абсолютната бионаличност на таблетка метформин от 500 mg или 850 mg при здрави доброволци е приблизително 50-60 %. След перорален прием нерезорбираната част, която остава в изпражненията, е 20-30 %.



След перорален прием метформинът се резорбира непълно и показва характеристики на насищане. Приема се, че фармакокинетиката на метформина е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прием на метформин, стабилни концентрации се достигат след 24 до 48 часа и обикновено са по-малки от 1 µg/ml. При контролирани клинични изпитвания максималните плазмени нива (C<sub>max</sub>) не надхвърлят 4 µg/ml дори при максимални дози. Храната намалява и леко забавя резорбцията на метформин. След приема на доза от 500 mg, се наблюдава 40% намаление на максималната плазмена концентрация, 20% намаление на AUC (площта под кривата) и увеличаване на времето за постигане на максимална плазмена концентрация (T<sub>max</sub>) с 35 минути. Клиничните ефекти от тези резултати не са известни.

#### Разпределение

Метформинът практически не се свързва с плазмените протеини.

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 най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (V<sub>d</sub>) възлиза на 63 – 276 литра.

#### Метаболизъм

Метформинът се отделя непроменен в урината. Досега не са регистрирани негови метаболити при хора.

#### Елиминиране

Реналният клирънс на метформина е > 400 ml/min, което показва че метформинът се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорален прием, средният елиминационен полуживот е около 6,5 часа. При нарушена бъбречна функция, реналният клирънс намалява в съответствие с креатининовия клирънс, при което се удължава елиминационния полуживот и се стига до повишени нива на метформин в плазмата.

#### Деца

Изследване при прилагане на единична доза: След прилагане на единична доза metformin hydrochloride от 500 mg, фармакокинетичният профил беше същият, както при здрави възрастни.

Изследване при прилагане на многократни дози: След прилагане на многократни дози (500 mg metformin hydrochloride два пъти дневно в продължение на 7 дни) средната максимална плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) и площта под кривата (AUC) бяха редуцирани съответно с около 33% и 40%, в сравнение със същите показатели при възрастни пациенти приемали многократни дози от 500 mg два пъти дневно в продължителност на 14 дни. Тъй като дозата е титрирана индивидуално, в зависимост от гликемичния контрол, тези резултати са с ограничена клинична значимост.

#### 5.3. Предклинични данни за безопасност:

Предклиничните данни, базирани на стандартните изследвания за фармакологична безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност, не показват съществуваща специална опасност за хората.

### 6. Фармацевтични данни

#### 6.1. Списък на помощните вещества

Sodium starch glycolate, maize starch, povidone K30, silica colloidal anhydrous, magnesium stearate, hypromellose, titanium dioxide, propylene glycol, macrogol 6000, talc.

#### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

#### 6.3. Срок на годност

4 години.



Metfogamma 500 film-coated tablets

6.4. Специални условия на съхранение

Няма.

6.5. Данни за опаковката

Опаковки по 30 филмирани таблетки

Опаковки по 120 филмирани таблетки

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

Telephone: +49 (0)7031 6204 -0

Fax: +49 (0)7031 6204-31

e-mail: [info@woerwagpharma.de](mailto:info@woerwagpharma.de)

8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20010544

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

12.06.2001 / 04.10.2006

10. Дата на актуализация на текста

Май 2007

11. Ограничение при продажба

Само по лекарско предписание.

