

82
05.04.04

Meglucon® 500

Film-coated tabl.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт:

Meglucop® 500

/Меглюкон® 500/

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към

разрешение за употреба № И-8942/04.05.04

655/27.04.04 *[Signature]*

2. Количествен и качествен състав:

1 филмирана таблетка съдържа 500 mg metformin hydrochloride.

3. Лекарствена форма:

Филмирани таблетки

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Meglucop® 500 филмирани таблетки се прилага при лечение на неинсулин-зависим захарен диабет (диабет тип II), особено при наднормено тегло и ако метаболизмът не може да бъде регулиран задоволително единствено чрез подходяща диета и физическа активност.

Metformin може да се комбинира също със сулфанилурейни лекарствени продукти, ако няма противопоказания за това.

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Лечението на диабетика трябва да бъде съобразено с диетата и в зависимост от лабораторните резултати на тестовете за метаболизъм (изследване на кръв, глюкоза в урината).

Терапията трябва да започне постепенно, с 1–2 филмирани таблетки дневно (съответстващи на 0,5–1 g metformin hydrochloride дневно).

При незадоволително регулиране на метаболизма, дозата трябва да се повиши постепенно до необходимите терапевтични дневни дози при интервали от време от няколко дни до две седмици.

Необходимите дневни дози са между 1–6 филмирани таблетки (съответстващи на 0,5 g до максимум 3 g metformin hydrochloride дневно).

Най-общо са достатъчни дневни дози от 3 филмирани таблетки (съответстващи на 1,5 g metformin hydrochloride дневно). Дневни дози над 6 филмирани таблетки (съответстващи на дози, по-високи от 3 g metformin hydrochloride дневно) най-общо не водят до по-нататъшно повишаване на ефикасността.



Начин и продължителност на лечението

Филмираните таблетки се приемат цели, без да се сдъвкват и с известно количество течност (напр. една чаша с вода) по време на хранене.

Ако е необходимо да се приемат 2 или повече таблетки дневно, те трябва да бъдат разделени в два или три отделни приема по време на хранене. Разделянето на дневната доза не допринася за по-ефективното регулиране на нивото на кръвната захар, но води до по-добра поносимост на лекарствения продукт. Продължителността на приложението зависи от протичането на заболяването.

Забележка

Тъй като подобреното регулиране на кръвната захар може да доведе до понижаване на необходимото количество metformin, предписването на този продукт трябва редовно да се проследява напр. чрез понижаване на дозата или в случай на по-ниски дневни дози – чрез пропускане на доза.

Това се отнася особено за пациенти в напреднала възраст, при които трябва да се сведе до минимум риска от лактатна ацидоза. Metformin може да се комбинира със сулфанилурейни продукти, ако самостоятелно не може да понижи ефективно кръвната захар.

4.3. Противопоказания:

Meglucoson® 500 филмирани таблетки не трябва да се прилага при следните случаи:

- известна свръхчувствителност към активната съставка metformin hydrochloride или някои от другите съставки
- нарушена бъбречна функция
- нарушена чернодробна функция
- ацидозна метаболитна декомпенсация, прекома или хиперосмоларна или кетоацидозна диабетна кома
- тежки нарушения на сърдечно-съдовата функция, включително периферни артериални оклузивни заболявания
- респираторна инсуфициенция
- хипотоксични състояния (причинени от анемия, гангрена, колапс, шок)
- диабетна ретинопатия над I-ва степен



- катаболитни състояния, напр. при тумори
- тежки хронични или тежки остри инфекции
- алкохолизъм

Приемът на Meglucon® 500 филмирани таблетки трябва да се прекрати при следните случаи:

- преди планирани операции под обща анестезия
- преди радиографски изследвания с интравенозни контрастни вещества
- диета за намаляване на теглото (под 1000 kcal или напр. 4200 kJ дневно)
- планирана или съществуваща бременност и по време на кърмене

При тези случаи трябва да се премине към други лекарствени продукти, понижаващи кръвната захар (напр. insulin)

Относително противопоказание е старческата възраст (> 65 години).

Забележка

Лечението с Meglucon® 500 филмирани таблетки не е показано при следните случаи:

- инсулино–зависим захарен диабет тип I
- пълно вторично изчерпване на ефекта на сулфанилурейната терапия при захарен диабет тип II

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Тъй като главно от бъбречната функция зависи кумулирането на metformin hydrochloride и риска от лактатна ацидоза, установяването на нормална бъбречна функция е предварително условие за провеждане на терапия с metformin. Необходимо е специално внимание дори и при нарушена чернодробна функция, тъй като лактатният клирънс може да бъде понижен.

Преди начало на терапията с metformin и през интервали от шест месеца (при определени обстоятелства дори по–рано, напр. при повтарящи се инфекции, при пациенти в напреднала възраст), трябва да се определят нивата на серумния креатинин. Трябва да се има предвид, че нивата на серумния креатинин сами по себе си не са показателни, особено при пациенти в напреднала



възраст. Ако е необходимо, креатининовият клирънс се определя преди началото на терапията.

Чернодробните параметри също трябва да бъдат определени преди началото и по време на лечението.

При всеки пациент е необходимо годишно изследване на кръвната картина, тъй като в отделни случаи не могат да бъдат изключени нарушения в метаболизма на Vit B₁₂. При промени в кръвната картина се прилага допълнително Vit B₁₂.

Приемът на големи количества алкохол потенцира риск от развитие на хипогликемия и лактатна ацидоза. Поради това, не трябва да се приема алкохол по време на терапия с metformin.

Няма данни по отношение на лечението с продукта на много редкия диабет тип II при юноши (т. нар. MODY диабет).

Приложението на metformin самостоятелно не предизвиква хипогликемия, но въпреки това се препоръчва внимание, когато се прилага в комбинация със СУП или инсулин.

При рентгенографски изследвания с интравенозно приложение на рентгено-контрастни вещества съществува риск от остра бъбречна недостатъчност. Поради това терапията с metformin трябва да бъде прекъсната 2 дни преди извършване на процедурата и да бъде продължена 2 дни след това.

Терапията с продукта трябва да бъде прекъсната също и при оперативна интервенция под обща анестезия.

При пациенти в напреднала възраст е необходимо редовно мониториране на бъбречната функция. Лечението при тази група пациенти може да бъде продължено само в случай на нормална бъбречна функция. Ако е необходимо, дозата трябва да се редуцира. Тъй като при пациентите в напреднала възраст често се наблюдава нарушена функция на органите, съответно променена фармакокинетика и/или полиморбидност, съществува повишен риск от развитие на лактатна ацидоза при терапия с metformin. Необходима е критична оценка дали клиничната картина позволява приложението на продукта.

Съвет към диабетиците:

Една филмирана таблетка съдържа по-малко от 0,01 въглехидратни единици.



4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Началото, както и прекратяването на лечението с допълнителни лекарствени продукти по време на продължителна терапия с metformin може да наруши стабилизирането на диабета.

Ефектът на metformin да понижава кръвната захар може да бъде засилен от лекарствени продукти като:

- инсулин, перорални антидиабетични продукти (напр. сулфанилурейни продукти и акарбоза)
- нестероидни противовъзпалителни продукти (салицилати и пиразолони)
- MAO–инхибитори
- окситетрациклин
- ACE–инхибитори
- фибрати
- циклофосфамид или негови производни, възможна е хипогликемия

В случай на продължително приложение β –блокери и симпатиколитиците като clonidine, reserpine и guanethidine могат да понижат концентрацията на кръвната захар. Клинично значение има особено техния понижаващ ефект върху хормоналната и неврална контра-регулация при наличие на хипогликемия, което повлиява субективното усещане за предупредителните симптоми.

Продукти, забавящи резорбцията на metformin, напр. cimetidine, повишават риска от лактатна ацидоза.

Понижаващият ефект на metformin върху кръвната захар може да бъде намален от:

- глюкокортикоиди
- комбинация естроген–гестаген, перорални контрацептиви
- епинефрин и други симпатикомиметици
- глюкагон
- тироидни хормони
- diazoxid
- фенотиазид
- производни на никотиновата киселина
- тиазидни и бримкови диуретици

Субстанции, редуциращи резорбцията на metformin, напр. guar, cholestyramine, понижават ефекта на metformin.



По време на терапия с metformin се засилва екскрецията на реноргосомон и вероятно на други кумаринови производни. Изисква се внимателно мониториране на коагулационния статус при започване или прекъсване на лечението с metformin при предшестваща терапия с кумаринови производни. Острата и хронична консумация на алкохол могат да застилят понижаващия ефект на metformin върху кръвната захар и повишаващия ефект върху серумния лактат.

4.6. Бременност и кърмене:

Няма достатъчно данни за приложението на metformin по време на бременност. Съществуват данни за повишена перинатална смъртност при деца, изложени на такъв риск. Това може да се дължи на недостатъчния контрол на основното заболяване по време на терапия с metformin в късната бременност. По време на бременност се предпочита терапия с инсулин.

Няма данни относно приложението на metformin при кърмене. Не е известно дали metformin или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко. При необходимост от приложение на metformin кърменето трябва да бъде прекъснато.

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

Metformin не довежда до нарушаване на способността за шофиране. Хипогликемия, която нарушава способността за шофиране, също не се очаква. Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена поради възможна хипогликемия в резултат на комбинирана терапия със сулфанилурейни продукти или други продукти, оказващи понижаващ ефект върху кръвната захар.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Кръв

В отделни случаи могат да се наблюдават нарушения на хемопоезата като мегалобластна анемия, поради инхибиране абсорбцията на витамин B₁₂ и фолиева киселина.

Гастроинтестинален тракт

В 5–20 % от пациентите в началото на терапията се наблюдават гастроинтестинални оплаквания като гадене, повръщане,



абдоминална болка, флатуленция, загуба на тегло, диария и метален вкус в устата. Не е необходимо да се прекъсва терапията, тъй като в повечето случаи тези оплаквания изчезват, дори и ако дозата не е променена. При прекъсване на лечението спира възможна персистираща диария. Честотата и тежестта на гастроинтестиналните симптоми могат да бъдат редуцирани чрез постепенно повишаване на дозата и приложение на продукта по време на хранене.

Кожа

В много редки случаи могат да се появяват реакции на свръхчувствителност на кожата.

Метаболизъм

В редки случаи по време на лечение с metformin може да се развие животозастрашаваща лактатна ацидоза (напр. кома). Такава лактатна ацидоза, индуцирана от metformin, води до смърт в половината от случаите. Освен предозиране, причини за лактатна ацидоза могат да бъдат следните: нарушена бъбречна и чернодробна функция, консумация на алкохол, едновременно развитие на заболявания, повлияващи кислородния метаболизъм като сърдечна декомпенсация или тежки инфекции, катаболитни състояния, както и взаимодействия с други лекарствени продукти (виж точка 4.3 "Противопоказания" и 4.5 "Лекарствени взаимодействия"). Симптомите на инципиентна лактатна ацидоза могат да бъдат подобни на гастроинтестиналните симптоми на metformin: гадене, повръщане, диария и абдоминална болка. Пълната клинична картина, която включва мускулни болки и крампи, хипервентилация, замъглено съзнание и кома, може да се развие в рамките на часове.

Други нежелани реакции

Рядко се наблюдават главоболие, замайване и умора.

По време на лечение с metformin е бил описан един случай на левкоцитобластен васкулит и пневмонит.

При комбинирана терапия със сулфанилурейни продукти в отделни случаи може да се развие хипогликемия. Симптомите могат да бъдат следните: внезапно изпотяване, треперене, палпитации, безпокойство, вълчи апетит, изтръпване в областта



на устата, бледост, главоболие, безсъние, нарушения в съня, тревожност, нестабилна походка, възбуда, депресивно настроение. С прогресиране на хипогликемията пациентът може да загуби съзнание.

4.9. Предозиране:

Симптоми на предозиране

Интоксикацията с metformin не довежда до хипогликемия, но води до риск от развитие на лактатна ацидоза. Най-честата причина за това не е остро предозиране, а появата на противопоказания, като нарушения в бъбречната функция (виж точка 4.3 "Противопоказания"). Симптомите на лактатна ацидоза започват с гадене, повръщане, диария, абдоминална болка, мускулна болка, последвани от хипервентилация, замъглено съзнание и кома. Клинично манифестираната metformin-индуцирана лактатна ацидоза има 50% леталитет. Необходимо е спешно хоспитализиране при съмнение за лактатна ацидоза или данни за предозиране с metformin, напр. при опит за самоубийство.

Терапия на предозиране

Най-ефективната мярка за отстраняване на metformin и лактат е хемодиализата. Сърдечно-съдовата система трябва да бъде стабилизирана посредством симптоматично лечение чрез балансиране на ацидозата и корекция на хипоксията. Диагнозата трябва да бъде потвърдена чрез определяне на metformin и лактат в серума. Концентрацията на metformin в еритроцитите е добър индикатор за кумулиране и нужда от повторна хемодиализа.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Фармакотерапевтична група: бигуанидиново производно, перорален антидиабетичен лекарствен продукт (диабет тип II). Metformin показва понижаващ ефект върху кръвната захар само при пациенти с неинсулино-зависим захарен диабет (диабет тип II), но не и при пациенти с нормален метаболизъм. Metformin има антихипергликемично действие, което не се базира на стимулацията на инсулиновата секреция. Този ефект



се дължи на няколко механизма на действие, относителната значимост на които не е напълно изяснена:

- повишено оползотворяване на глюкозата, базирано на повишено натрупване и окисление на глюкозата в мускулната и мастна тъкан
- редукция в производството на глюкоза в черния дроб чрез инхибиране на глюконеогенезата
- забавяне на интестиналната глюкозна абсорбция

Ефикасността на metformin зависи от минималната концентрация на insulin. Възможно е незначително повлияване на metformin върху инсулиновата секреция, но това вероятно няма клинично значение.

Вероятно няма връзка с ефектите върху глюкозния метаболизъм това, че терапията с metformin предизвиква понижаване на серумните триглицериди, както и антитромботичен ефект.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Абсорбцията на перорално приложен metformin е непълна с бионаличност на обичайните дози от 0,5–3.0 g - 40–60 %.

Максимална плазмена концентрация (около 2 µg/ml или 15 µmol) се достига след около 2 часа. Абсорбцията е завършена след 6 часа.

Metformin практически не се свързва с плазмените протеини.

Разпределянето на metformin е бързо с обем на разпределение между 63 и 276 l. Вероятно съществуват дълбоки отдели, където се извършва бавно натрупване. Кумулация на metformin е била открита в слюнчените жлези, червата, бъбреците и черния дроб. Няма данни за метаболизирането на metformin, отделя се напълно през бъбреците.

Средното време на полуелиминиране от плазмата е между 1,5 и 4,5 часа; относително малко количество - вероятно съответстващо на кумулацията в дълбоките компартменти - се екскретира с време на полуелиминиране между 8,9 и 19 часа.

Бъбречният клирънс от 350 – 550 ml/min показва активна тубулна секреция.

Екскреционният капацитет на metformin е свързан с креатининовия клирънс; при нарушена бъбречна функция е възможно кумулиране.



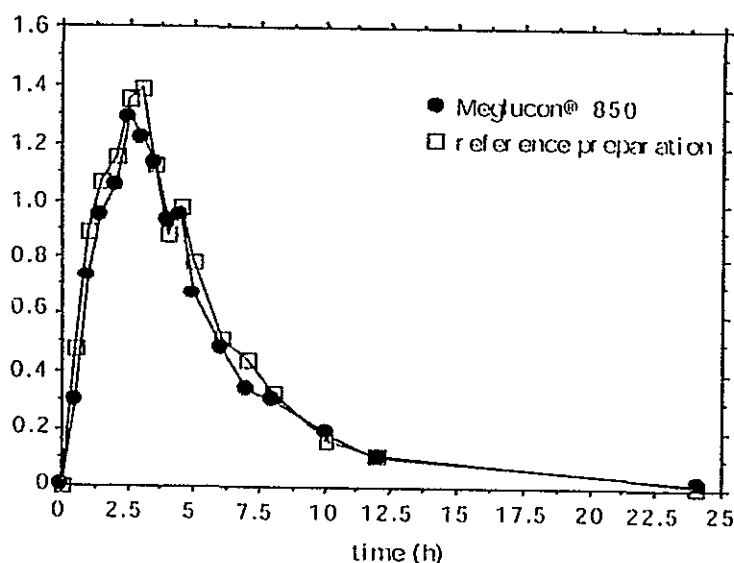
Бионаличност
Meglucan® 500

През 1997 год. е проведено проучване за бионаличност (отворено, кръстосано) с 24 доброволци от мъжки пол, което показва следните данни за тест продукта в сравнение с референтния продукт:

	Тест продукт	Референтен продукт
C_{max} [ng/ml] максимална плазмена концентрация	876.08±289.67	1001.79±308.41
T_{max} [h] 3.35±1.05 време за достигане на максимална плазмена концентрация	2.81±1.21	
AUC (0-t) [ng/ml*h] площ под кривата концентрация/време	5756.41±1651.64	6287.99±1404.14
AUC (0-∞) [ng/ml*h] площ под кривата концентрация/време	6222.76±1467.81	6732.44±1762.39

Стойностите са изразени като основни аритметични стойности със стандартно отклонение.

Средните плазмени концентрации в сравнение с референтния продукт са показани на кривата концентрация/време:



5.3. Предклинични данни за безопасност:

Остра токсичност

Проучвания за остра токсичност при животни не са показали специфична чувствителност (виж точка 4.9 "Предозиране").

Хронична токсичност

Проучвания за хронична токсичност при плъхове (до 18 месеца), кучета (18 месеца) и маймуни (2 години) не са показали данни за специфични за субстанцията токсични ефекти.

Мутагенен и туморогенен потенциал

Metformin не е бил проучен достатъчно по отношение на мутагенни ефекти.

Тестовите за мутагенност върху бактерии са били отрицателни, докато в клетки от млечна жлеза са били наблюдавани индуцирани хромозомни промени *in vitro*. Не е било изяснено значението на тези резултати.

Продължителни проучвания при животни не са доказали туморогенен потенциал на metformin.

Репродуктивна токсичност

Metformin не е показал тератогенни свойства при дози, тествани при плъхове. Нивото, при което не се наблюдава ембриофетотоксичен ефект и ефект върху женския репродуктивен капацитет, е 300 mg/kg/ден.

Мъжката фертилност не е била понижена при дози до 600 mg/kg/ден. Metformin не е показал тератогенни ефекти при зайци, третирани с перорални дози до 140 mg/kg/ден (перорално приложение). При плъхове metformin в перорални дози до 600 mg/kg/ден не е предизвикал ефекти при пре- и постнатално приложение при животни.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Сърцевина на таблетката:

Microcrystalline cellulose	71,8 mg
Sodium starch glycolate (Type A)	29,4 mg
Copolyvidone Va64	29,4 mg
Colloidal anhydrous silica	7,1 mg



Magnesium stearate	3,5 mg
Тегло на сърцевината	641,2 mg

Филмово покритие

Opadry white OY-L-28900	30,0 mg
-------------------------	---------

състоящо се от:

Lactose monohydrate	10,8 mg
---------------------	---------

Methylhydroxypropylcellulose	8,4 mg
------------------------------	--------

Titanium dioxide (E 171)	7,8 mg
--------------------------	--------

Macrogol 4000	3,0 mg
---------------	--------

Общо тегло	671, 2 mg
-------------------	------------------

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са установени.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 3 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Няма специални условия на съхранение.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковка

Оригинална опаковка, съдържаща 30 и 120 филмирани таблетки.

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални препоръки за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-1290

E-mail: medwiss@hexal.de



Magnesium stearate	3,5 mg
Тегло на сърцевината	641,2 mg

Филмово покритие

Opadry white OY-L-28900	30,0 mg
-------------------------	---------

състоящо се от:

Lactose monohydrate	10,8 mg
---------------------	---------

Methylhydroxypropylcellulose	8,4 mg
------------------------------	--------

Titanium dioxide (E 171)	7,8 mg
--------------------------	--------

Macrogol 4000	3,0 mg
---------------	--------

Общо тегло	671, 2 mg
-------------------	------------------

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са установени.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 3 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Няма специални условия на съхранение.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковка

Оригинална опаковка, съдържаща 30 и 120 филмирани таблѐтки.

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални препоръки за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-Holzkirchen, Germany

Tel.: +49-08024-908-0

Fax: +49-08024-908-1290

E-mail: medwiss@hexal.de



8. Регистрационен номер в регистъра:

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на
лекарствения продукт:**

10. Дата на актуализация на текста:
Януари 2003

