

Специализирана информация

(КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА)

1. Наименование на лекарственото средство

Metfogamma® 500

Активно вещество: Metformini hydrochloridum

2. Статус на предписване / Аптечно разпространение

Задължително по лекарско предписание

3. Състав на лекарственото средство

3.1. Група вещества или фармакологична група

Орално антидиабетно лекарствено средство, бигванидинов дериват

3.2. Активни действащи съставки:

1 филмтаблетка съдържа 500 mg Metforminhydrochlorid

3.3. Други съставки (Помощни вещества):

Sodium Starch Glycollate, Maize Starch, Polivione K-Value 30, Colloidal Anhydrous Silica, Magnesium Stearate, Methylhydroxypropylcellulose, Titanium Dioxide E171, Propylene Glycol, Polyethylene Glycol 6000, Purified Talc.

Съдържанието на въглехидрати съответства на по-малко от 0,01 BE.

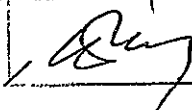
4. Области на приложение

Като монотерапия или в комбинация с със сулфанилурейни лекарствени средства за лечение на неинсулинозависим тип захарен диабет (НИЗЗД, тип II) при свръхтегло и затлъстяване.

5. Противопоказания

Metfogamma® 500 не трябва да се приема, когато са налице следните рискове:

- ограничение на бъбречната функция
- ограничение на чернодробната функция
- при ацидозна декомпенсация в обмяната на веществата, предкома, и хиперосмоларна, или кетоацидозна диабетична кома
- тежка функционална сърдечносъдова недостатъчност, включително периферни артериални стенози
- дихателна недостатъчност
- хипоксични състояния (напр. вследствие от анемия, гангрена, колапс, шок)
- диабетна ретинопатия в степен, по-тежка от I стадий
- катаболни състояния, напр. при туморни заболявания
- тежки хронични, или тежки остри инфекции
- алкохолизъм
- известна свръхчувствителност към метформинхидрохлорид, или към други съставки, съдържащи се в Metfogamma® 500

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 1136/4/12.06.01	
028/15.05.01	



Приемът на Metfogamma® 500 трябва да се прекрати :

- преди планирани операции с обща наркоза
- преди рентгенови изследвания с интравенозно въвеждане на контрастни средства (виж “Предпазни мерки”)
- при диета за отслабване (с по-малко от 1000 ккал, респ.4200 kJ/дневно)
- при планирана , или съществуваща бременност и по време на кърмене

В тези случаи трябва да се премине към друга, намаляваща нивото на кръвната захар терапия, (напр. инсулин).

Една относителна контраиндикация представлява напредналата възраст на пациента (над 65 години).

Тъй като пациенти в напреднала възраст, често показват ограничение във функциите на органите и с това променена фармакокинетика и/или мултиморбидитет, при терапия с Metfogamma® 500 се повишава риска от лактатна ацидоза. Необходимо е щателно да се провери, дали здравословното състояние на пациента позволява терапия с Metfogamma® 500.

Указание:

Препаратът не е показан :

- при инсулинозависим захарен диабет тип I
- при комплексно вторично изчерпване на сулафанилурейната терапия, при захарен диабет тип II.

Няма натрупан опит относно терапията с метформин на много редкия диабет тип II, възрастов тип диабет при млади хора (на т.нар. MODY-диабет).

Приложение при бременност и кърмене

По отношение приложението по време на бременност и кърмене, няма натрупан достатъчно опит. Има указания за повишена перинатална смъртност при експонирани деца, но е възможно това да се дължи на недостатъчен контрол на основното заболяване чрез метформин хидрохлорид по време на късната бременност. Инсулинът трябва да се разглежда като предпочитан медикамент по време на бременност.

Няма натрупан опит по отношение на кърменето. Не е известно, дали метформинът, или метаболитите му се отделят в майчиното мляко.

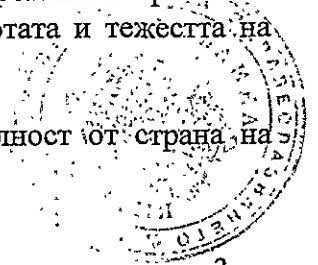
Когато е необходимо приложение по време на кърмене, кърменето трябва да се прекрати.

6. Нежелани реакции

В началото на терапията, при 5-20% от лекуваните се появяват стомашно-чревни оплаквания като гадене, повръщане, коремни болки, метеоризъм, загуба на тегло, диария и метален вкус в устата. Във връзка с това, по принцип не е необходимо спиране на терапията, тъй като дори при непроменено дозиране, оплакванията най-често отзвучават. Евентуално продължително стомашно разстройство се прекъсва след прекратяването на терапията. Чрез постепенно увеличаване на дозировката и приема на Metfogamma® 500 по време на хранене, може да се намали честотата и тежестта на стомашно-чревните симптоми.

Понякога се появява главоболие, световъртеж и умора.

В много редки случаи се достига до реакции на свъхчувствителност от страна на кожата.



В един случай, при терапия с Metfogamma® 500 бе описан левкоцитобластен васкулит и пневмонит.

В единични случаи, чрез подтискане резорбцията на витамин В₁₂ и на фолиевата киселина, може да се стигне до нарушения на хематопоезата - мегалобластна анемия.

В редки случаи, при лечение с Metfogamma® 500, може да се стигне до проява на лактатна ацидоза, която може да се задълбочи до степен на опасност за живота (напр. кома). Една такава, метформиново обусловена, лактатна ацидоза води до смърт в 50 % от случаите. Като причини за лактатната ацидоза, освен свръхдозирването могат да се явят още: намалена бъбречна и чернодробна функция, консумация на алкохол, поява на допълнителни заболявания с въздействие върху окислителната обмяна на веществата, като сърдечна декомпенсация, или тежки инфекции, катаболни състояния, както и взаимодействия с други лекарствени средства (виж “Противопоказания и Взаимодействия”).

Симптомите на една започваща лактатна ацидоза могат да наподобяват преките стомашно-чревни странични действия на метформина: гадене, повръщане, диария и стомашни болки. Пълната картина, с мускулни болки и крампи, хипервентилация, замъгляване на съзнанието и кома, могат да се появят в рамките на часове.

При комбинирано лечение със сулфанилурейни препарати, по изключение може да се стигне до хипогликемия. Признаци за това могат да бъдат: внезапно изпотяване, треперене, сърцебиене, състояния на безпокойство, силен глад, мравучкане в областта на устата, бледност, главоболие, сънливост, смущения в съня, пристъп на страх, несигурност в движенията, раздразнителност, депресивни настроения. При задълбочаваща се хипогликемия, пациентът може да изпадне в безсъзнание.

Указание за участници в уличното движение:

Metfogamma® 850 сама по себе си не води до нарушаване на способността за шофиране. Също така, не може да се очаква хипогликемия, която да застраши способността за активно участие в уличното движение. При комбинирано лечение със сулфанилурейни препарати, или други медикаменти, с намаляващо нивото на кръвната захар действие, може да бъде застрашена способността за шофиране и способността за обслужване на машини, поради възможни хипогликемии.

7. Взаимодействия с други лекарствени средства

При продължително лечение с Metfogamma® 500 може да бъде нарушен контролът над диабета, ако се започне, или прекрати допълнителна медикаментозна терапия.

Засилване на хипогликемичното действие е възможно, при едновременна употреба на лекарствени средства като:

- инсулин, перорални антидиабетични средства (напр. сулфанилурейни средства, акарбоза)
- нестероидни противовъзпалителни средства (салицилати и пиразолони)
- МАО-инхибитори
- окситетрациклин
- АСЕ-инхибитори
- фибрати
- циклофосфамид, респ. негови деривати, тъй като са възможни хипогликемии.

Бета-блокери и антисимпатотоничните средства (адренергични инхибитори), като клонидин, резерпин и гванетидин, при продължителна употреба също могат да снижат



нивото на кръвната захар. От клинично значение при хипогликемии е преди всичко намаляването на хормоналната и нервна обратна регулация, което намалява субективното усещане за предупредителните симптоми.

Вещества, забавящи отделянето на метформин, напр. циметидин, повишават риска от лактатна ацидоза.

Хипогликемичното действие на Metfogamma® 500, може да бъде намалено от:

- глюкокортикоиди
- комбинации на естрогени с гестагени, перорални контрацептивни средства
- епинефрин и други симпатомиметици
- глюкагон
- хормони на щитовидната жлеза
- тиазидни и бримкови диуретици
- diazoxid
- фенотиазиди и
- производни на никотиновата киселина.

Вещества, които намаляват усвояването на Metfogamma® 500, напр. гуар, холестирамин, водят до намаляване действието на Metfogamma® 500.

По време на терапията с Metfogamma® 500 се ускорява отделянето на фенпрокоумон, а вероятно и на други кумарини. Ако при предстояща кумаринова терапия се назначи, или се прекрати приема на Metfogamma® 500, трябва да се провежда контрол върху кръвосъсирването през кратки интервали от време.

Острата и хронична употреба на алкохол може да засили понижаващото кръвната захар и повишаващо нивото на серумния лактат действие на метформина в непредвидим порядък.

8. Предупредителни указания

Тъй като натрупването на метформинхидрохлорид и с това опасността от лактатна ацидоза се определя преди всичко от бъбречната функция, една осигурена нормална бъбречна функция е предпоставка за терапия с Metfogamma® 500. При намаление на чернодробната функция също се препоръчва особена предпазливост, тъй като лактатният клирънс може да бъде ограничен.

Преди започване на терапията и при паузи от 6 месеца (при дадени условия може и по-рано, напр. при интеркурентни инфекции, при възрастни пациенти) трябва да се определя новото на серумния креатинин.

Трябва да се обърне внимание на факта, че особено при по-възрастни пациенти, само нивото на серумния креатинин не винаги може да е показателно, респ. преди началото на терапията трябва да се определи креатининовият клирънс.

Преди началото на терапията и по време на нейното провеждане трябва също да се определят и стойностите на чернодробните показатели.

Metfogamma® 500 може да бъде комбинирана със сулфанилурейни лекарствени средства, при съблюдаване на противопоказанията.

Тъй като в отделни случаи не може да бъде изключено смущение в обмяната на витамин В₁₂, при всеки пациент трябва веднъж годишно да се извършва контрол на кръвната картина.



В случай на смущение, изменението в кръвната картина да се отстрани чрез допълнителен прием на витамин В₁₂.

Употребата на по-големи количества алкохол крие риск за настъпване на хипогликемия и лактатна ацидоза. Затова по време на терапия с метформин трябва да се не се употребява алкохол.

9. Най-важни несъвместимости

До сега не се известни такива.

10. Дозировка с единични и дневни дози

Назначението на диабетика трябва да бъде в съответствие с определената диета и да е в зависимост от резултатите от изследванията на обмяната на веществата (кръвна захар, захар в урината).

Терапията трябва да бъде въведена постепенно, започвайки с 1 –2 филмтаблетки метформин дневно (съответстваща на 0,5-1,0 g метформин хидрохлорид дневно).

При недостатъчен контрол върху обмяната на веществата, трябва под лекарски контрол постепенно да се повишава дозата в разстояние на няколко дни до около 2 седмици, докато се достигне необходимата терапевтична дневна доза.

Необходимите дневни дози са между 1 до 6 филмтаблетки Metfogamma[®] 500 дневно (съответстващи на 0,5 до максимум 3,0 g метформин хидрохлорид дневно).

Обикновено дневни дози от 3 филмтаблетки метформин дневно (съответстващи на 1,5 g метформин хидрохлорид) са достатъчни, дневни дози от 6 филмтаблетки Metfogamma[®] 500 дневно (съответстващи на над 35 g метформин хидрохлорид дневно) по принцип не постигат понататъшно усилване действието на препарата.

11. Начин и продължителност на приложението

Филмтаблетките трябва да се приемат без да се сдъвкват, по време на ядене с малко течност (напр. чаша вода).

Ако необходимата дневна доза възлиза на две, или повече филмтаблетки, те трябва да бъдат разпределени на две, или три отделни дози към храненето. Разпределянето на дневната доза е от по-малко значение за доброто регулиране на кръвната захар отколкото за по-добрата поносимост. Продължителността на приложение се определя от протичането на заболяването.

Указание:

При рентгенови изследвания с интравенозно въвеждане на рентгенови контрасти, съществува опасност от остра бъбречна недостатъчност. Поради това, терапията с Metfogamma[®] 500 трябва да бъде прекратена два дни преди провеждането на изследването и може да бъде подновена едва два дни след него.

При операции с обща наркоза, терапията с Metfogamma[®] 500 също трябва да бъде прекъсната за такъв период от време.

При по-възрастни пациенти, редовно да се изследва бъбречната функция (виж "Предупредителни указания"). При по-възрастните пациенти, лечението с Metfogamma[®] 500 може да се продължи само при наличие на запазена бъбречна функция. В противен случай дозите се намаляват.



При подобро регулиране на кръвната захар, нуждата от Metfogamma® 500 може да намалее. Необходимостта от назначаване на Metfogamma® 500 трябва редовно да се проверява - би могло да се назначи редуциране на дозите или намаляване на дневната доза, чрез намаляване броя на приемите. Това важи преди всичко за по-възрастни пациенти, с цел да се намали риска от настъпване на лактатна ацидоза.

12. Мерки при спешен случай, симптоми и антидоти

а) Симптоми на предозиране:

Интоксикацията с метформин хидрохлорид не води до хипогликемия, а крие риск от лактатна ацидоза.

Най-честата причина не е остро предозиране, а проявата на противопоказания, като напр. ограничена бъбречна функция (виж "Противопоказания").

Симптоматиката на една лактатна ацидоза започва с гадене, повръщане, диария, коремни болки, мускулни болки, след това настъпва хипервентилация, замъгляване на съзнанието и кома. Клинично манифестираната, обусловена от прием на метформин, лактатна ацидоза има 50 %-на смъртност.

При опасения за лактатна ацидоза, респ. при указания в анамнезата за предозиране с метформин хидрохлорид, напр. при опит за самоубийство, е необходимо неотложно постъпване в болница.

б) Терапевтични мерки при свръхдозирание:

Хемодиализата е най-ефективното средство за отстраняване на лактат и метформин. Симптоматично трябва да се стабилизира кръвообращението, да се компенсира ацидозата и да се отстрани хипоксията. Диагнозата да се потвърждава чрез определяне на лактат и метформин в серума. Концентрацията на метформин в еритроцитите е един добър индикатор за налична акумулация и за необходимост от нееднократни хемодиализи.

13. Фармакологични и токсикологични свойства, фармакокинетика, бионаличност, доколкото тези данни са необходими за терапевтична употреба

13.1. Фармакологични свойства

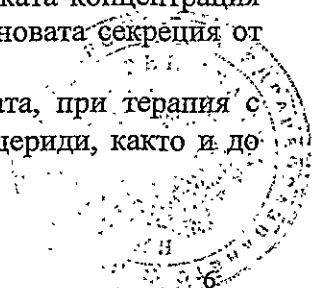
Metfogamma® 500 понижава нивото на кръвната захар само при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет (NIDDM, тип II), но не и при хора с нормална обмяна на веществата.

Метформинът има антихипергликемично действие, което не почива на стимулация на инсулиновата секреция. Антихипергликемичният ефект почива на повече действащи механизми, чието относително значение все още не е напълно изяснено:

- повишаване усвояването на глюкозата, чрез увеличено навлизане и окисление на глюкоза в мускулната и в мастната тъкан
- намаляване на чернодробната продукция на глюкоза, главно чрез блокиране глюконеогенезата
- забавяне на интестиналната резорбция на глюкозата.

Въздействието на метформин хидрохлорида е зависимо от най-малката концентрация на инсулин. Възможно е едно незначително повлияване на инсулиновата секреция от метформин хидрохлорида, но то вероятно няма клинично значение.

Възможно е, независимо от ефектите върху обмяната на глюкозата, при терапия с Metfogamma® 500 да се стигне до снижаване на серумните триглицериди, както и до антитромботично действие.



13.2. Токсикологични свойства

а) Остра токсичност

Изследвания за остра токсичност при животни не показваха особена чувствителност (виж “Мерки при спешен случай, симптоми и антидоти”).

б) Хронична токсичност

Изследванията за хронична токсичност при плъхове (до 18 месеца), кучета (18 месеца), и маймуни (2 години) не дадоха указания относно специфични за субстанцията токсични ефекти.

в) Мутагенен и канцерогенен потенциал

Метформинът е недостатъчно изпитан по отношение на мутагенно действие. Тестовите за мутагенност с бактерии протекоха негативно, докато *in vitro* в зародишни клетки не наблюдавана индукция на хромозомни изменения. Значението на тези резултати не е изяснено.

Изследванията върху животни, за продължителен период от време, не дадоха доказателства за канцерогенен потенциал на метформин хидрохлорида.

г) Репродуктивна токсичност

Метформин хидрохлоридът нямаше тератогенни свойства при плъхове в дозите, в които беше изпитан; NOEL за ембриофетотоксично действие и за въздействие върху женската репродуктивна способност може да бъде започнат при 300 mg/kg/дневно. Мъжката фертилност не бе застрашена до достигане на доза от 600 mg/kg/дневно. Метформин хидрохлоридът при питомни зайчета нямаше тератогенни ефекти, при дозировки до 140 mg/kg/дневно; и при плъхове метформин хидрохлоридът не предизвика ефекти (при дозировка до 600 mg/kg/дневно орално) при пренатално и постнатално експонирани животни.

13.3. Фармакокинетика

След орален прием метформинът се резорбира непълно. Бионаличността в дози от 0,5 до 3,0 g въвлиза на 40-60 %.

След около 2 часа се достигат максималните плазмени нива (около 2 µg/ml, респ. 15 µmol), след 6 часа резорбцията е приключила.

Метформинът практически не се свързва с плазмените протеини.

Разпределението на метформина се извършва бързо, разпределителният обем възлиза на 63 – 276 литра. Вероятно трябва да се даде един дълбок компартимент, в който се осъществява бавен поток. Акумулация на метформин бе установена в слюнчените жлези, червата, бъбреците и черния дроб.

Не е известен метаболизъм на метформина, отделянето се извършва изцяло през бъбреците.

Средното време на полуелеминиране от плазмата е между 1,5 и 4,5 часа, едно минимално количество – вероятно отговарящо на дълбокия компартимент – се елиминира за 8,9 до 19 часа.

Реналният клирънс, от 350-550 ml/min, показва активна тубуларна секреция. Способността за отделяне на метформина корелира с креатининовия клирънс. При ограничена бъбречна функция е възможна акумулация.



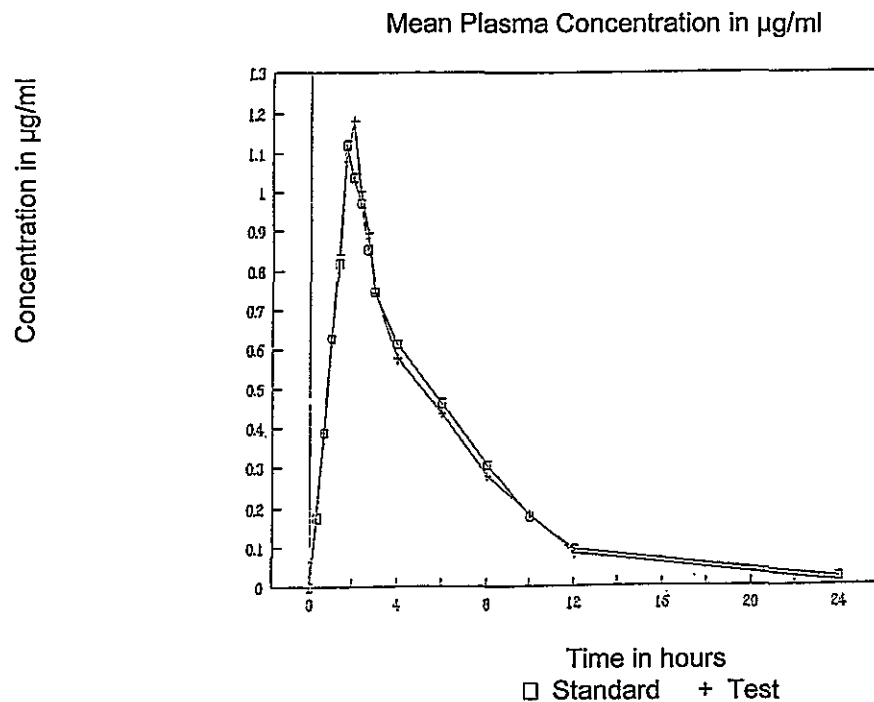
13.4. Бионаличност

Проведеното през 1996 г. изследване с 24 доброволци, даде следните резултати по отношение на бионаличността, в сравнение с референтен препарат:

	Изпитван препарат	Референтен препарат
Максимална плазмена концентрация (C_{max}): [$\mu\text{g/ml}$]	$1,33 \pm 0,26$	$1,27 \pm 0,17$
Време на максимална плазмена концентрация (t_{max}): h	$1,83 \pm 0,35$	$1,88 \pm 0,36$
Площ под кривата концентрация-време ($AUC_{0-\infty}$): [$\mu\text{g h/ml}$]	$5,94 \pm 1,73$	$6,16 \pm 2,05$

Данните са с осреднени стойности и стандартни отклонения.

Осреднените промени на плазменото ниво в сравнение с референтен препарат в диаграма концентрация-време:



14. Други указания:

Тъй като опасността от акумулация се определя преди всичко от бъбречната функция, то една осигурена нормална бъбречна функция е предпоставка за начало на терапия с метформин. По време на лечението, определянето на нивото на серумния креатинин трябва да се повтаря през периоди от половин година (в някои случаи и по-рано, например при интеркурентни инфекции). Да се обърне внимание на факта, че особено при по-възрастни пациенти стойността на серумния креатинин, самостоятелно не винаги е показателна, т.е. трябва да се определя креатининовият клирънс.

При смущения в чернодробната функция да се обърне особено внимание, защото може да бъде ограничен лактатния клирънс

15. Срок на годност

Срокът на годност е 4 години.

Това лекарствено средство не трябва да се употребява след изтичане на срока на годност.

16. Специални инструкции за складиране и съхранение

Няма.

17. Лекарствена форма и опаковки

Опаковки по 30 филмирани таблетки (N1)

Опаковки по 120 филмирани таблетки (N2)

18. Актуалност на информацията

Февруари 2001 г.

19. Име, или фирма и адрес на фармацевтичното предприятие

19.1. Притежател на регистрацията (име, адрес):

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str.7

71034 Böblingen, Germany

Tel. 07031-6204-0

Fax: 07031-6204-31

19.2. Фармацевтично предприятие – производител (име, адрес):

Dragenopharm

Apotheker Püschl GmbH & Co.KG

Göllstraße 1, 84529 Tittmonig, Germany