

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2001055
Регистрация №	37782 / 23-05-2017
Датум на издана №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Метфогамма 500 mg филмирани таблетки
Metfogamma 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 500 mg метформинов хидрохлорид (*metformin hydrochloride*), еквивалентен на 389,9 mg метформин база.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Бели, кръгли, гладки филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет тип 2 при възрастни, особено при пациенти с наднормено тегло, когато само диета и физически упражнения не водят до адекватен гликемичен контрол.

- При възрастни Метфогамма може да се прилага като монотерапия или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарствени продукти или с инсулин.
- При деца над 10 години и юноши, Метфогамма може да се прилага като монотерапия или в комбинация с инсулин.

Установено е намаление на усложненията, свързани с диабета, при пациенти с наднормено тегло и диабет тип 2, лекувани с метформин, като първи избор на лечение след неуспешна диета (виж т.5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90$ ml/мин)

Монотерапия и комбинация с други перорални антидиабетни средства

Обичайната начална доза е 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид два или 3 пъти дневно, приемана по време или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Допустимата максимална дневна доза метформинов хидрохлорид е 3 g, разделени на три приема.

Ако се предвижда замяна на друг перорален антидиабетен продукт, предишното лечение трябва да бъде преустановено и да се замести с метформин в дозата, подобряваща постигането на целеви стойности на кръвната захар.

Комбинация с инсулин



Метформин и инсулин могат да се използват в комбинирана терапия, за да се постигне по-добър контрол на кръвната захар.

Обичайната начална доза метформинов хидрохлорид е 500 mg или 850 mg 2 или 3 пъти дневно, докато дозата на инсулина се адаптира в зависимост от измерените стойности на кръвната захар.

Пациенти в напреднала възраст

Поради вероятността от намалена бъбречна функция при пациенти в напреднала възраст, дозата на метформин трябва да се адаптира в зависимост от бъбречната функция, която редовно трябва да се контролира (виж т. 4.4).

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

GFR ml/мин	Обща максимална дневна доза (да се раздели на 2-3 дневни дози)	Допълнителни съображения
60-89	3000 mg	Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.
45-59	2000 mg	Факторите, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4) трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин. Началната доза е най-много половината от максималната доза.
30-44	1000 mg	
<30	-	Метформин е противопоказан.

Педиатрична популация

Монотерапия и комбинация с инсулин

- Метфогамма може да се използва при деца над 10 години и юноши.
- Обичайната начална доза е една таблетка от 500 mg или 850 mg на ден, която се приема по време или след хранене.

След 10 до 15 дни дозата трябва да се адаптира в зависимост от нивото на кръвната захар. Постепенното повишаване на дозата може да подобри гастроинтестиналната толерантност. Препоръчваната максимална дневна доза метформинов хидрохлорид е 2 g дневно, разделени на 2 или 3 приема.

4.3 Противопоказания



- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза)
- Тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин)
- Остри състояния, застрашаващи да влошат бъбречната функция, като:
 - дехидратация
 - тежка инфекция
 - шок
- Заболявания, които могат да причинят тъканна хипоксия (особено остри заболявания или влошаване на хронични заболявания), като:
 - декомпенсирана сърдечна недостатъчност
 - респираторна недостатъчност
 - наскоро прекаран миокарден инфаркт
 - шок
- Чернодробна недостатъчност, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерен прием на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и едновременната употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН ($< 7,35$), повишени нива на плазмения лактат (> 5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Лекарите трябва да предупредят пациентите за риска и симптомите на лактатната ацидоза.

Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това, вж. точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/мин и трябва да бъде временно спрял при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вж. точка 4.3).

Сърдечна функция

Пациенти със сърдечна недостатъчност са изложени на по-голям риск от хипоксия и бъбречна недостатъчност. При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност, метформин може да се използва при редовно наблюдение на сърдечната и бъбречната функция.

За пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност, метформин е противопоказан.

Приложение на йодирани контрастни вещества



Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.5.

Операция

Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Лечението може да бъде възобновено не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през уста, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Педиатрична популация

Преди започване на лечение с метформин, трябва да бъде потвърдена диагнозата за диабет тип 2.

Проведените контролирани клинични изследвания в продължение на една година не са установили влияние на метформин върху растежа и пубертета, но засега няма по-продължителни наблюдения в тази област. Затова се препоръчва внимателно проследяване ефектите на метформин върху тези параметри, по-специално при лечение на деца в предпубертетна възраст.

Деца между 10 и 12 години

В контролираните клинични проучвания на деца и юноши са били включени само 15 пациента на възраст между 10 и 12 години. Въпреки, че ефикасността и безопасността на метформин при тези деца не са по-различни от тези при по-големи деца и юноши, се препоръчва особено внимание при предписването на метформин на деца между 10 и 12 годишна възраст.

Други предупреждения

Всички пациенти трябва да продължат диетата си с равномерно разпределение на въглехидратния прием през деня. Пациентите с наднормено тегло трябва да спазват нискокалоричната си диета. Обичайните лабораторни тестове за мониториране на диабетатрябва да се извършват редовно. Метформин, прилаган самостоятелно, не предизвиква хипогликемия, но трябва да се внимава, когато се използва в комбинация с инсулин или други перорални антидиабетни продукти (напр. сулфанилурейни продукти или меглитиниди).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не се препоръчва съпътстваща употреба

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недोхранване или чернодробна недостатъчност.

Йодирани контрастни вещества

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вж. точки 4.2 и 4.4.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Някои лекарствени продукти могат да се отразят неблагоприятно на бъбречната функция и може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (COX) II, ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти, диуретици, особено бримкови диуретици. При започването или употребата на такива продукти в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.



Лекарствени продукти с вътрешна хипергликемична активност (напр. глюкокортикостероиди (системно и локално приложение) и симпатикомиметици)

Може да е необходимо по-често проследяване нивото на кръвната захар, особено в началото на лечението. При нужда, дозата на метформин трябва да се адаптира по време на лечението със съответния лекарствен продукт и след неговото спиране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност неконтролираният диабет (гестационен или постоянен) се свързва с повишен риск от вродени аномалии или перинатална смъртност.

Ограничените данни за употребата на метформин при бременни жени не се свързват с повишен риск от вродени аномалии.

Опитите с животни не показват увреждащи ефекти, свързани с бременността, ембрионалното или феталното развитие, раждане или постнатално развитие (виж т. 5.3).

В случай на планирано бъдещо забременяване и по време на бременност, се препоръчва за лечение на диабет да не се използва метформин, а за поддържане на нивото на кръвната захар възможно най-близо до нормалното, да се прилага инсулин, за намаляване на риска от малформации на плода.

Кърмене

Метформин се екскретира в кърмата. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции при новородени кърмачета/ малки деца. Все пак, поради ограничените налични данни, кърменето не се препоръчва по време на лечение с метформин.

Трябва да се вземе решение, дали да се преустанови кърменето, като се има предвид ползата от кърменето и потенциалния риск от нежелани лекарствени реакции за детето.

Фертилитет

При плъхове фертилитетът не се повлиява от метформин, приложен в дози до 600 mg/kg/на ден, което е почти три пъти повече от максималната препоръчвана дневна доза при хора, на база сравнение на телесна повърхност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Метформин, като монотерапия, не води до хипогликемия и затова няма влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, пациентите трябва да са предупредени за риска от появата на хипогликемия, когато метформин се използва в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти (напр. сулфанилурейни, инсулин или меглитиниди).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В началото на лечението, най-честите нежелани лекарствени реакции са гадене, повръщане, диария, стомашна болка и загуба на апетит, които в повечето случаи отминават спонтанно. За предотвратяването им се препоръчва метформин да се приема на две или три дневни дози и постепенно увеличаване на дозите.

По време на лечение с метформин могат да се появят следните нежелани лекарствени реакции. Честотата им се определя както следва: много чести: $\geq 1/10$; чести: $\geq 1/100$ до $< 1/10$; нечести: $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редки: $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$; много редки: $< 1/10000$, с неизвестна честота (от възможните данни не може да бъде направена оценка).



При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки:

- Лактатна ацидоза (виж т.4.4)
- Намалена абсорбция на Витамин В₁₂ и намаляване на серумните нива по време на продължително лечение с метформин. Препоръчва се подобна етиология да се вземе предвид в случай, че пациентът има мегалобластна анемия.

Нарушения на нервната система

Чести:

- Нарушения на вкуса

Стомашно-чревни нарушения

Много чести:

- Стомашно-чревни нарушения, като гадене, повръщане, диария, абдоминална болка и загуба на апетит. Те се появяват най-често в началото на терапията и отминават спонтанно в повечето случаи. За да се предотвратят тези симптоми, е препоръчително метформин да се приема на 2 или 3 дневни дози по време или след хранене. Бавното увеличаване на дозата може също да подобри гастроинтестиналната толерантност.

Хепатобилиарни нарушения

Много редки:

Единични случаи на аномалии в чернодробните изследвания или хепатит, които преминават след преустановяване на лечението с метформин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки:

- Кожни реакции, като еритема, пруритус, уртикария.

Педиатрична популация

Нежеланите лекарствени реакции от публикации и постмаркетингови източници, както и от контролирани клинични проучвания на малка група деца, между 10 и 16 години, третирани в продължение на 1 година, са подобни на наблюдаваните при възрастни по отношение на характера и тежестта им.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

България

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране



Хипогликемия не се наблюдава дори при дози на метформинов хидрохлорид до 85 g, въпреки че при такива обстоятелства се появява лактатна ацидоза.

Значителното предозиране на метформин и съпътстващите рискови фактори могат да доведат до лактатна ацидоза.

Лактатната ацидоза е спешно състояние и трябва да се лекува в болница. Най-ефективното лечение е отстраняването на лактат и метформин чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти, понижаващи нивото на кръвната захар.
Бигваниди. АТС код: A10BA02

Механизъм на действие

Метформин е бигванид с антихипергликемични ефекти, намаляващи базалната и постпрандиалната кръвна захар. Той не стимулира инсулиновата секреция, затова не предизвиква хипогликемия.

Метформин може да действа чрез три механизма:

1. намалява чернодробната продукция на глюкоза, чрез инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата;
2. в мускулите, чрез повишаване на чувствителността към инсулин, подобряване на периферния прием и усвояване на глюкозата.;
3. чрез забавяне на абсорбцията на глюкозата в червата.

Метформин стимулира интрацелуларния синтез на гликоген, като въздейства върху гликогенсинтазата.

Метформин повишава транспортния капацитет на всички видове мембранни преносители на глюкозата (GLUT), известни досега.

Фармакодинамични ефекти

В клинични проучвания, употребата на метформин се свързва със стабилизиране на теглото или с умерена загуба на тегло.

Метформин има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм при хора, независимо от неговото действие върху гликемията. Това е показано в терапевтични дози при контролирани, средносрочни или дългосрочни клинични проучвания: метформин намалява нивата на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите.

Клинична ефективност

Проспективно рандомизирано проучване (UKPDS) потвърди дълготрайната полза от интензивния контрол на кръвната захар при възрастни пациенти с диабет тип 2.

Анализът на резултатите при пациенти с наднормено тегло, лекувани с метформин, след като без успех е приложена само диета, показват:

- значително намаление на абсолютния риск от всякакви усложнения, свързани с диабета, в групата на метформин (29.8 случая/1000 пациент-години) в сравнение с групата пациенти само на диета (43.3 случая/1000 пациент-години), $p=0.0023$, и в сравнение с групите на сулфаниламидни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия (40.1 случая/1000 пациент-години), $p=0.0014$.
- значително намаление на абсолютния риск за смъртност, свързана с диабета, метформин 12.7 случая/1000 пациент-години, само диета 12.7 случая/1000 пациент-години, $p=0.0014$.



- значително намаление на абсолютния риск за обща смъртност: метформин 13.5 случая/1000 пациент-години, в сравнение с групата пациенти само на диета: 20.6 случая/1000 пациент-години ($p=0.011$), и в сравнение с комбинирани групи на сулфанилурейни лекарствени продукти и инсулин, монотерапия: 18.9 случая/1000 пациент-години ($p=0.021$);
- значително намаление на абсолютния риск за миокарден инфаркт: метформин 11 случая/1000 пациент-години, само диета 18 случая/1000 пациент-години ($p=0.01$)

Не са наблюдавани клинични ползи при комбиниране на метформин със сулфанилурейя, прилаган като втора линия на лечение.

Комбинацията на метформин и инсулин е прилагана при избрани пациенти с диабет тип 1, но клинична полза не е категорично установена.

Педиатрична популация

Контролирани клинични проучвания с неголяма група деца, между 10 и 16 години, третирани в продължение на 1 година, са показали промени в нивото на кръвната захар, аналогични при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорална доза метформинов хидрохлорид таблетка, максималната плазмена концентрация (C_{max}) се достига приблизително след 2 часа и 30 минути (t_{max}). Абсолютната бионаличност на 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид таблетки е приблизително 50-60 % при здрави хора. След перорална доза, неабсорбираната фракция, открита във фекалиите е 20-30 %.

След перорален прием, абсорбцията на метформин е наситена и непълна. Предполага се, че абсорбцията на метформин не е линейна.

При препоръчаните дози и дозови схеми с метформин, стабилните плазмени концентрации се достигат от 24 до 48 часа и по принцип са по-ниски от 1 microgram/ml. При контролирани клинични изпитвания максималните плазмени нива на метформин (C_{max}), не надвишават 5 micrograms/ml, дори и при максимални дози. Храната намалява степента и слабо забавя абсорбцията на метформин. След перорален прием на таблетка от 850 mg, се наблюдава 40% по-нисък пик на плазмената концентрация, 25% намаляване на AUC (площта под кривата) и 35 минутно удължаване на времето до пика на плазмената концентрация. Клиничните последици от промяната на тези параметри остават неизяснени.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначимо. Метформин се разпределя в еритроцитите. Пикът в кръвта е по-нисък от плазменния пик и се появява приблизително по същото време.

Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен етап на разпределение. Средният обем на разпределение е в рамките между 63 и 276 l.

Метаболизъм

Метформин се екскретира непроменен в урината. Не са идентифицирани метаболити при хората.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформин е > 400 ml/мин, което показва че метформин се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорална доза, очевидно крайният елиминационен полуживот е приблизително 6,5 часа.

Когато бъбречната функция е нарушена, бъбречният клирънс е намален пропорционално на този на креатинина и затова елиминационният полуживот е удължен, което води до повишаване на нива на метформин в плазмата.

Характеристики при специални групи пациенти

Бъбречно увреждане



Наличните данни при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност са оскъдни и не може да се направи надеждна оценка на системната експозиция на метформин в тази подгрупа в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Следователно, адаптиране на дозата трябва да се извършва въз основа на клинични съображения за ефикасност/ поносимост (виж т.4.2).

Педиатрична популация

Изследване при еднократна доза: фармакокинетичният профил при деца, получили еднократна доза от 500 mg метформинов хидрохлорид, е подобен на този при здрави възрастни.

Резултати след многократно дозиране: всички данни са получени от едно изследване. След приложение на доза от 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни на деца и юноши, максималната плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC 0-t) са намалени съответно с 33% и 40% в сравнение с възрастни диабетици, получили дози от 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тези резултати са с ограничена клинична значимост, поради индивидуалното определяне на дозите в зависимост от нивото на кръвната захар.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев нишестен гликолат,
Царевично нишесте,
Повидон К30,
Безводен колоиден силициев диоксид,
Магнезиев стеарат,
Хипромелоза,
Титаниев диоксид,
Пропилен гликол,
Макрогол 6000,
талк.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковки по 30 и 120 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Германия
Тел.: 07031/ 6204 -0
Факс: 07031/ 6204-31

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010544

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12 Юни 2001 г.
Дата на последно подновяване: 15 Декември 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2017

