

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТАМІН[®]SR
(METAMIN[®]SR)

Склад:

діюча речовина: metforminhydrochloride

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, етилцелюлоза, гіпромелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, овальної форми, гладенькв обох боків.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемізуючі засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди Код АТХ A10B A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує у плазмі крові як початковий рівень глюкози, так і рівень глюкози після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну не спричиняє гіпоглікемічного ефекту.

Метформін діє трьома шляхами:

- 1) пригнічує продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогеногенезу та глікогенолізу;
- 2) поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок підвищення чутливості до інсуліну;
- 3) уповільнює всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу.

Збільшує транспортну ємність всіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію метформін проявляє позитивний вплив на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому препарату у вигляді таблетки з пролонгованим вивільненням час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становить 7 годин, тоді як для таблетки зі швидким вивільненням – 2,5 години.

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток зі швидким вивільненням, максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшуються непропорційно до введеної внутрішньої дози. AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну у вигляді таблеток з пролонгованим вивільненням аналогічна AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну у вигляді таблеток метформіну зі швидким вивільненням 2 рази на добу. Коливання C_{max} та AUC у деяких осіб при прийомі метформіну у формі таблеток з пролонгованим вивільненням порівняно з такими при прийомі метформіну у формі таблеток зі швидким вивільненням. Хоча AUC знижується на 30 % при прийомі таблетки пролонгованої дії натщесерце, C_{max} та T_{max} залишаються без змін.

Всмоктування метформіну з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно відкладу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до 2000 мг метформіну у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація у крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно за однаковий проміжок часу. Еритроцити, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (Vd) коливається у діапазоні 63-276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незміненому вигляді із сечею. Метаболітів у людському організмі не виявлено.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, внаслідок чого період напіввиведення збільшується, що призводить до підвищення рівня метформіну у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) у дорослих (особливо у хворих з надмірною масою тіла) при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень, як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Противоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та важкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²);
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби) декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендується застосовувати.

Алкоголь. Гостра алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом Метамін®SR слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Внутрішньовенне застосування йодовмісних рентгеноконтрастних речовин може призвести до ниркової недостатності і, як наслідок, акумуляції метформіну та підвищення ризику розвитку лактоацидозу.

Пацієнтам з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м²) застосування метформіну слід припинити за 48 годин до введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю.

Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики, хлорпромазин). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Метамін®SR під контролем рівня глікемії.

Інгібітори АПФ можуть знижувати рівень глюкози у крові. За необхідності, слід відкоригувати дозування препарату під час сумісної терапії.

Діуретичні засоби, особливо петльові діуретики, можуть підвищувати ризик розвитку лактоацидозу внаслідок можливого зниження функції нирок.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням (високий рівень летальності при відсутності невідкладного лікування), що може виникнути як результат кумуляції метформіну. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів, хворих на цукровий діабет із нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок. Необхідно проявляти обережність у випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення (сильна діарея або блювання), або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У разі виникнення зазначених загострень необхідно тимчасово припинити застосування метформіну.

Слід враховувати інші фактори ризику для уникнення розвитку лактоацидозу: погано контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією (декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда) (див. розділ «Протипоказання»)

Лактоацидоз може проявлятися у вигляді м'язових судом, порушення травлення, болю у животі і тяжкої астенії. Пацієнтам слід негайно повідомити лікаря про виникнення таких реакцій, особливо якщо раніше пацієнти добре переносили застосування метформіну. У таких випадках необхідно тимчасово припинити застосування метформіну до з'ясування ситуації. Терапію метформіном слід поновлювати після оцінки співвідношення користь/ризик в індивідуальних випадках та оцінки функції нирок.

Діагностика. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, у подальшому можливий розвиток коми. Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного інтервалу і співвідношення лактат/піруват. У випадку розвитку лактоацидозу необхідно негайно госпіталізувати пацієнта (див. розділ «Передозування»). Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку та симптоми лактоацидозу.

Ниркова недостатність. Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування препаратом **Метамін®SR** необхідно перевіряти кліренс креатиніну (можна оцінити за рівнем креатиніну плазми крові за допомогою формули Кокрофта-Голта) або ШКФ:

– пацієнтам із нормальною функцією нирок не менше 1 разу на рік;

– пацієнтам із кліренсом креатиніну на нижній межі норми пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

У випадку, коли кліренс креатиніну < 45 мл/хв (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), застосовувати метформін протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку зустрічається часто та протікає безсимптомно. Слід проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У таких випадках також рекомендується перевіряти функцію нирок перед початком лікування метформіном.

Серцева функція. Пацієнти із серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати при регулярному моніторингу серцевої та ниркової функції. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньовенне застосування рентгеноконтрастних засобів для радіологічних досліджень може спричинити ниркову недостатність, та, як наслідок, призвести до кумуляції метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² застосування метформіну необхідно припинити до або під час проведення дослідження і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м²) застосування метформіну слід припинити за 48 годин до введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування Метамін®SR за 48 годин до планового хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або перидуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування та тільки якщо встановлена нормальна функція нирок.

Інші застережні заходи. Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти рівномірного прийому вуглеводів протягом доби та контролювати лабораторні показники. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати показники вуглеводного обміну.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, однак слід бути обережним при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідами).

Можлива наявність неактивних інгредієнтів у вигляді м'якої маси, що може нагадувати таблетку у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб, оскільки препарат містить лактозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітним жінкам, які не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона або плода, пологи та післяпологовий розвиток. У разі планування вагітності, а також у випадку настання вагітності для лікування діабету рекомендовано застосовувати не метформін, а інсулін для підтримки рівня глюкози крові максимально наближеним до нормального, задля зменшення ризику розвитку вад плода.

Годування груддю. Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії метформіном. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням переваг грудного годування та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність самців і самиць щурів при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже в три рази перевищували максимальну добову дозу, яка рекомендується для застосування у людини та розраховується, виходячи із площі поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Монотерапія метформіном не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами, оскільки препарат не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід бути обережним при застосуванні метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін або меглітидіни) через ризик розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Монотерапія або комбінована терапія у поєднанні з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами. Рекомендована початкова доза – 500 мг (1 таблетка) на добу.

Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в сироватці крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза 2000 мг (4 таблетки) на добу.

Дозу препарату приймати 1 раз на добу під час прийому їжі ввечері, збільшуючи на 500 мг кожні 10-15 днів до 2000 мг. Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягнути при застосуванні Метамін®SR у максимальній дозі 2000 мг, яку приймає пацієнт 1 раз на добу, цю дозу можна розділити на 2 прийоми на добу (1 раз зранку і 1 раз ввечері, під час прийому їжі). Якщо необхідного рівня глікемії не досягнуто, можна застосовувати таблетки метформіну зі швидким вивільненням у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг (6 таблеток) на добу.

Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату **Метаміф® SR**, таблеток з пролонгованим вивільненням, має бути еквівалентна добовій дозі таблеток зі швидким вивільненням. Пацієнтам, які отримували лікування метформіном у дозі більше 2000 мг, не рекомендовано переходити на терапію **Метаміф® SR**, таблетки з пролонгованим вивільненням.

У випадку переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити метформін, як зазначено вище.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза **Метаміф® SR** становить 500 мг (1 таблетка) на добу під час прийому їжі ввечері, тоді як дозу інсуліну необхідно підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

У пацієнтів літнього віку можливе погіршення функції нирок, тому дозу метформіну необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок, яку слід проводити регулярно (див. розділ «*Особливості застосування*»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Метформін можна застосовувати пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, стадія IIIa (кліренс креатиніну 45-59 мл/хв або ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м²) лише у разі відсутності інших умов, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу, з наступним коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу. Максимальна доза становить 1000 мг на добу. Слід проводити ретельний моніторинг функції нирок (кожні 3-6 місяців). Якщо кліренс креатиніну або ШКФ знижується до < 45 мл/хв або 45 мл/хв/1,73 відповідно, необхідно негайно припинити застосування метформіну.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям, оскільки немає клінічних даних стосовно цієї вікової групи пацієнтів.

Передозування.

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. У випадку розвитку лактоацидозу лікування **Метаміном® SR** необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Метаболічні порушення та порушення з боку харчування: лактоацидоз (див. розділ «*Особливості застосування*»).

При тривалому застосуванні препарату у пацієнтів із мегалобластною анемією може знижуватися всмоктування вітаміну B₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові.

Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу B₁₂, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

З боку нервової системи: порушення смаку.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і, як правило, спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дози препарату.

З боку гепатобіліарної системи: порушення показників функції печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини шкірні алергічні реакції, включаючи висипання, еритему, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері до 4 блістери у картонній упаковці.

По 15 таблеток у блістері, по 2 або 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ»

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.