

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### МЕТФОГАМА® 500 (METFOGAMMA® 500)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* метформін;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

*допоміжні речовини:* натрію крохмальгліколят, кукурудзяний крохмаль, повідон К 30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), пропіленгліколь, поліетиленгліколь 6000, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Пероральні цукрознижувальні засоби. Код АТС А10В А02.

#### **Клінічні характеристики.**

**Показання.** Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у хворих з надлишковою масою тіла;

– як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих;

– як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років.

Зниження ускладнень цукрового діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла, які застосували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

#### **Протипоказання.**

- Гіперчутливість до метформіну або до будь-яких інших компонентів препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома;
- значні порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) і печінки;
- ниркова недостатність, гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- застосування під час радіоізотопних або рентгенологічних досліджень з внутрішньосудинним введенням йодовмісної контрастної речовини;
- гострі та хронічні захворювання, що можуть призводити до розвитку піпексії: серцева або дихальна недостатність, гострий або нещодавній інфаркт міокарда, шок;
- серйозні хірургічні втручання;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Зазвичай початкова доза для дорослих становить 500 або 850 мг (Метфогама® 500 або Метфогама® 850) 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі, ковтаючи цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини (склянка води). Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові.

Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

Максимальна добова доза – 3000 мг, розподілена на 3 прийоми.

При лікуванні високими дозами слід застосовувати метформін по 1000 мг.

У випадку переходу до лікування препаратом Метфогама® необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного засобу.

*Комбінована терапія сумісно з інсуліном.*

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг препарату метформіну 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну підбирають відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

*Діти віком від 10 років.*

Монотерапія та комбінація лікування з інсуліном:

– початкова доза: 1 таблетка, яка містить 500 мг чи 850 мг метформіну, 1 раз на добу під час або після вживання їжі;

– через 10-15 днів дозування слід визначити залежно від результатів вимірювання рівня цукру в крові. Повільне збільшення застосовуваної дози може зменшити побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту. Максимальна рекомендована добова доза – 2 г метформіну гідрохлориду, розподілена на 2-3 прийоми.

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

### ***Побічні реакції.***

*З боку травного тракту:* нудота, відсутність апетиту, металевий присмак у роті, діарея, блювання, біль у животі, метеоризм. Ці реакції зазвичай не потребують припинення лікування і симптоми спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дозування та застосування препарату 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі.

*З боку гепатобілярної системи:* порушення показників функцій печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни метформіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* алергічні реакції, шкірні висипання, еритема, свербіж, кропив'янка.

*З боку ендокринної системи:* гіпоглікемія (переважно при застосуванні в великих дозах).

*Обмін речовин:* лактоацидоз (потребує припинення лікування). При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>, що супроводжується зниженням його рівня в сироватці крові. Спостерігається при призначенні метформіну пацієнтам із мегалобластичною анемією.

*З боку системи крові:* мегалобластична анемія.

*Інші:* порушення смаку.

***Передозування.*** При застосуванні препарату метформіну у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. При передозуванні препаратом метформіну можливий розвиток лактоацидозу з летальними наслідками. Причиною розвитку лактоацидозу також може бути кумуляція препарату внаслідок порушення функції нирок. Початковими симптомами лактоацидозу є нудота, блювання, діарея, підвищення температури тіла, біль у животі та м'язах, у подальшому може спостерігатися прискорення дихання, запаморочення, затьмарення свідомості і розвиток коми. У разі появи ознак лактоацидозу лікування препаратом слід негайно припинити, хворого терміново госпіталізувати і, визначивши концентрацію лактату, підтвердити діагноз. Найбільш ефективним заходом щодо виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз. Також слід проводити симптоматичне лікування.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.*** При плануванні вагітності, а також у випадку настання вагітності під час застосування метформіну необхідно відмінити терапію препаратом, повідомити лікаря і призначити інсулінотерапію.

Дані щодо проникнення метформіну у грудне молоко відсутні, тому препарат протипоказано застосовувати у період годування груддю. При необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

***Діти.*** Застосовувати дітям віком від 10 років.

**Особливості застосування.** Лактоацидоз є рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що може виникнути як результат акумуляції метформіну гідрохлориду. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів з цукровим діабетом та печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Фактори ризику виникнення лактоацидозу: погано регульований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією.

*Лактоацидоз* характеризується м'язовими судомами, ацидозною задишкою, болями у животі і гіпотермією, у подальшому можливий розвиток коми. При підозрі на лактоацидоз необхідно припинити застосування препарату і негайно госпіталізувати пацієнта.

Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного інтервалу і співвідношення лактат/піруват.

Під час лікування препаратом необхідно перевіряти рівень креатиніну в сироватці крові:

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

– пацієнтам з порушеною функцією нирок та пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

*Ниркова недостатність.* Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і під час лікування препаратом метформіну необхідно перевіряти рівень креатиніну в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеною функцією нирок і у пацієнтів літнього віку. Слід проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами.

*Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби.* Внутрішньовенне застосування рентгеноконтрастних засобів може викликати ниркову недостатність, як наслідок призвести до кумуляції метформіну і до розвитку лактоацидозу.

При проведенні радіологічних досліджень із застосуванням рентгеноконтрастних засобів необхідно припинити застосування препарату метформіну за 48 годин до проведення дослідження і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після рентгенологічного дослідження та оцінки функції нирок.

*Хірургічні втручання.* Необхідно припинити застосування препарату Метфогама® за 48 годин до планового хірургічного втручання, що проводиться під загальною, спінальною або перидуральною анестезією і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції та оцінки функції нирок.

*Діти.* Не виявлено дії метформіну на зріст і статеве дозрівання дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при тривалому застосуванні метформіну, тому слід з особливою обережністю застосовувати препарат дітям у період статевого дозрівання, особливо віком від 10 до 12 років.

Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти та контролювати лабораторні показники. При сумісному застосуванні препарату метформіну з інсуліном або похідними сульфонілсечовини можливе посилення гіпоглікемічної дії.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Зазвичай препарат не погіршує здатність керувати автомобілем. Більше того, гіпоглікемія, яка фактично й впливає на здатність активно брати участь у дорожньому русі, не повинна виникати. У випадках комбінованого лікування сульфонілсечовиною або іншими лікарськими засобами, що знижують рівень цукру в крові, здатність керувати автомобілем або механізмами може погіршитись унаслідок потенціальної гіпоглікемії.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Комбінації, які не рекомендовано застосовувати.

Прийом алкоголю підвищує ризик розвитку лактоацидозу при гострій алкогольній інтоксикації, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини можуть спричинити розвиток лактоацидозу у хворих на цукровий діабет на тлі функціональної ниркової недостатності. Застосування препарату метформіну слід припинити до проведення радіологічних досліджень і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після рентгенологічного дослідження з використанням рентгеноконтрастних речовин та оцінки функції нирок. Не рекомендований одночасний прийом даназолу для уникнення гіперглікемічної дії останнього. При необхідності лікування даназолом і після припинення прийому останнього потрібна корекція дози метформіну під контролем рівня глікемії.

*Комбінації, що слід застосовувати з обережністю.*

Глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, бета2-симпатоміметики, діуретичні засоби володіють гіперглікемічною дією. Необхідно постійно контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозування метформіну при контролі рівня глікемії.

При сумісному застосуванні з інгібіторами АПФ можливе зниження рівня глюкози у крові. За необхідністю, слід відкоригувати дозування препарату під час сумісної терапії.

Хлорпромазин при прийомі у великих дозах (100 мг на добу) підвищує глікемію, знижуючи вивільнення інсуліну. При лікуванні нейролептиками і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози метформіну під контролем рівня глікемії.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Метформін знижує гіперглікемію, не призводить до розвитку гіпоглікемії. На відміну від сульфонілсечовини не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту у здорових осіб. Знижує у плазмі крові як початковий рівень глюкози, так і рівень глюкози після прийому їжі.

Метформін діє трьома шляхами:

- спричиняє зниження вироблення глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогонеогенезу та глікогенолізу;
- поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок збільшення чутливості до інсуліну;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу.

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

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

### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після перорального прийому метформін майже повністю абсорбується з травного тракту, 20-30 % виводиться з фекаліями. Час досягнення максимальної концентрації ( $T_{max}$ ) становить 2,5 години. Абсолютна біодоступність становить близько 50-60 %.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується та уповільнюється.

*Розподіл.* Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити імовірно за все, відображають другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу ( $V_d$ ) коливається у діапазоні 63-276 л.

*Метаболізм.* Метформін виводиться у незмінному вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

*Виведення.* Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв, це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввивидення становить близько 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввивидення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

## **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору, круглі, двоопуклі, практично без запаху.

**Термін придатності.** 4 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище + 25 °C в оригінальній упаковці, недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 12 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Драгенофарм Аптекарь Пюшл ГмбХ, Німеччина.  
Dragenopharm Apotheke Poeschl GmbH, Germany.

**Місцезнаходження.** Гьольштрає 1, 84529 Тітмонінг, Німеччина.  
Goellstrasse 1, 84529 Tittmoning, Germany.