

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МЕТФОРМІН САНДОЗ®
(METFORMIN SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: метформін;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг;

допоміжні речовини: повідон, магнію стеарат;

плівкове покриття: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 500 мг: круглі, білі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «М 500» з одного боку та гладкі з іншого боку;

таблетки по 850 мг: овальні білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «М 850» з одного боку та розподільчою рискою з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Метформін діє трьома шляхами:

– призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогонеогенезу та глікогенолізу;

– покращує чутливість до інсуліну у м'язах за рахунок поліпшення захоплення та утилізації периферичної глюкози;

– затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну ємність усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалася стабільною або помірно знижувалася.

Окрім дії на глікемію, метформін сприятливо впливає на ліпідний обмін. При прийомі препарату у терапевтичних дозах відзначено, що метформін знижує рівні загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності і 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 приблизно 50-60 %.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується і злегка уповільнюється.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижча, ніж у плазмі крові, і досягається вона приблизно через той самий час.

Еритроцити, імовірно за все, представляють 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 напіввиведення становить приблизно 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, 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.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла, як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- ниркова недостатність або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- гострі та хронічні захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії: серцева або дихальна недостатність, нещодавній інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендується застосовувати.

Гостра алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком виникнення лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні метформіном 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 слід припинити до проведення досліджень і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження з використанням рентгеноконтрастних речовин та оцінки функції нирок.

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю.

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

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

Особливості застосування.

Лактоацидоз є рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що може виникнути як результат кумуляції метформіну гідрохлориду. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, із вираженою нирковою недостатністю. 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 може проявлятися у вигляді м'язових судом з болями у животі і тяжкою астеною. У подальшому можливий розвиток ацидозної задишки, болю у животі, гіпотермії та коми. Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного інтервалу і співвідношення лактат/піруват. При підозрі на лактоацидоз необхідно припинити застосування препарату і негайно госпіталізувати пацієнта.

Ниркова недостатність. Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і під час лікування метформіном необхідно перевіряти рівень креатиніну у сироватці крові:

- пацієнтам із нормальною функцією нирок не менше 1 разу на рік;
- пацієнтам із порушеною функцією нирок та пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

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 спричинити ниркову недостатність, як наслідок, призвести до кумуляції метформіну і до розвитку лактоацидозу. Тому, залежно від функції нирок, застосування метформіну необхідно припинити за 48 годин до або під час проведення досліджень і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження та оцінки функції нирок.

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

Діти та підлітки. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2-го типу. За результатами клінічних досліджень виявлено впливу метформіну на зріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при його тривалому застосуванні, тому рекомендується уважне спостереження за цими параметрами у дітей віком 10-12 років, які лікуються препаратом, особливо у період статевого дозрівання.

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

При одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідом) можливе посилення гіпоглікемічної дії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітними жінками, що не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу на вагітність, ембріональний розвиток, роди та післяродовий розвиток. У разі планування вагітності, а також у випадку настання вагітності, слід відмінити терапію метформіном, повідомити лікаря та призначити інсулінотерапію для підтримання рівня глюкози у крові.

Годування груддю. Метформін екскретується у грудне молоко у новонароджених/немовлят побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується впродовж терапії метформіном. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням необхідності прийому препарату для матері та потенційного ризику для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність самців і самок при застосуванні у дозах 600 мг/кг /на добу, що майже у 3 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.

Препарат не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, оскільки монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, репаглінід, меглітиніди) через ризик розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Дорослі. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі.

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 рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми.

У випадку переходу до лікування метформіном 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 метформіну 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у сироватці крові.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Діти. Метформін застосовувати дітям віком від 10 років. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 1 раз на добу під час або після прийому їжі. 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 рекомендована доза становить 2000 мг на добу, 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 «*Собливості застосування*»).

Діти. Препарат можна застосовувати для лікування дітей віком від 10 років.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$) і окремі випадки.

З боку обміну речовин: дуже рідко поширені – лактоацидоз (потребує відміни лікування). При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Спостерігається при призначенні метформіну пацієнтам із мегалобластною анемією.

З боку нервової системи: поширені – порушення смаку.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, блювання, діарея, метеоризм, відсутність апетиту, біль у животі. 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 та застосування препарату 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко поширені – порушення показників функції печінки або гепатити, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже рідко поширені – шкірні алергічні реакції, включаючи висипання, еритему, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 500 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 (10× 3) або 12 (10 × 12) блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 850 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 (10× 3) або 12 (10 × 12) блістерів у картонній коробці;
по 12 таблеток у блістері; по 10(12 × 10) блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек С. А., Польща Lek S. A., Poland

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

95-010 Стриков, вул. Подліпіє, 16, Польща/16, Podlipie Str., 95-010 Strykow, Poland (*виробництво за повним циклом*);

вул. Доманієвська 50 С, Варшава, 02-672, Польща/1 Domaniewska 50 C, Warszawa, 02-672, Poland (*пакування, випуск серії*).