

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

МЕФАРМІЛ® (MEFARMIL)

Склад:

діюча речовина: metforminhydrochloride

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду в перерахуванні на 100 % речовини 500 мг, 850 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 500 мг або 850 мг: натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний; склад плівкової оболонки: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, тальк, титану діоксид (E171), пропіленгліколь;

таблетки по 1000 мг: повідон, магнію стеарат; склад плівкової оболонки: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, поліетиленгліколь 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 500 мг та 850 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглої форми білого або майже білого кольору, з двоопуклою поверхнею, зі скошеними краями;

таблетки по 1000 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, капсулоподібної форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою з обох боків.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Метформін діє трьома шляхами:

- знижує продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогонеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що поліпшує периферичне захоплення та утилізацію глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

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

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

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

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становить близько 2,5 години. Абсолютна біодоступність таблеток 500 мг або 850 мг становить приблизно 50-60 % у здорових добровольців. Після перорального застосування фракція, що не всмокталася та виводиться з калом, становить 20-30 %.

Після перорального застосування абсорбція метформіну є насичуваною і неповною.

Передбачається, що фармакокінетика абсорбції метформіну є нелінійною. При застосуванні рекомендованих доз метформіну стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24-48 годин і становлять менше 1 мкг/мл. Максимальні рівні метформіну у плазмі крові (C_{max}) не перевищували 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується і злегка уповільнюється.

Після перорального застосування дози 850 мг спостерігалось зниження максимальної концентрації у плазмі крові на 40 %, зменшення AUC – на 25 % і збільшення на 35 хвилин часу досягнення максимальної концентрації у плазмі крові. Клінічна значущість цих змін невідома.

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 через той самий час. Еритроцити, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (Vd) коливається у діапазоні 63276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незміненому 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 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-го типу 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 чи сумісно з інсуліном для лікування дорослих;
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2-го 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 помірного (стадія ІІВ) та тяжкого 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 тканин (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 Мефармил 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). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Мефармілу.

Діуретичні засоби, особливо петльові діуретики підвищують ризик розвитку лактоацидозу, оскільки можливе 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. Є дані про випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, із нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок. Необхідно проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад у випадку зневоднення (сильна діарея або блювання), на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У разі виникнення зазначених загострень необхідно тимчасово припинити застосування метформіну.

Для уникнення розвитку лактоацидозу слід враховувати інші фактори ризику: 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 для пацієнта та оцінки функції нирок.

Діагностика. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного проміжку і співвідношення лактат/піруват. У разі 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 метформіном необхідно перевіряти кліренс креатиніну (можна оцінити за рівнем креатиніну плазми крові за допомогою формули Кокрофта-Голта) або ШКФ:

- у пацієнтів із нормальною функцією нирок – не менше 1 разу на рік;
- у пацієнтів із кліренсом креатиніну на нижній межі норми та пацієнтів літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

Якщо 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 разі 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 метформіну 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 і тільки якщо встановлена нормальна функція нирок.

Діти. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2-го типу. За результатами однорічних контрольованих клінічних досліджень не виявлено впливу метформіну на ріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на ріст і статеве дозрівання при більш тривалому застосуванні метформіну, тому рекомендоване уважне спостереження за цими параметрами у дітей, які лікуються метформіном, особливо у період статевого дозрівання.

Діти віком від 10 до 12 років. Є дані, що у дітей віком від 10 до 12 років ефективність та безпека застосування метформіну не відрізняється від такої у дітей старшого віку та підлітків. Препарат слід призначати з особливою обережністю дітям віком від 10 до 12 років.

Інші застереження. Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти з рівномірним розподіленням прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати показники вуглеводного обміну пацієнтів. 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).

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 деякі дані щодо застосування метформіну вагітним жінкам, які не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. У доклінічних дослідженнях не було виявлено 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 тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже у 3 рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Монотерапія метформіном не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, оскільки препарат не спричиняє гіпоглікемії. Однак слід бути обережним при застосуванні метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін або меглітиніди) через ризик розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі.

Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові.

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

При лікуванні високими дозами (2000-3000 мг на добу) можливе заміщення кожних 2 таблеток препарату Мефарміл[®], 500 мг, на 1 таблетку препарату Мефарміл[®], 1000 мг.

Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілених на 3 прийоми.

У випадку переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити Мефарміл[®] як зазначено вище.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові Мефарміл[®] та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або

850 мг препарату Мефарміл[®] 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Діти.

Моноterapia або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Препарат застосовувати дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг препарату Мефарміл[®] 1 раз на добу під час або після прийому їжі. Через

10-15 днів 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 зниження функції нирок, тому дозу метформіну необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок, яку необхідно 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 підвищують ризик розвитку лактоацидозу, з наступним коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу.

Максимальна доза становить 1000 мг на добу та має бути розділена на 2 прийоми. 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 Мефарміл[®] застосовують 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. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричинити виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом, і його слід лікувати у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самі по собі. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дози та застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

У кожному класі системи органів побічні реакції зазначені у порядку зниження їх клінічного значення.

Порушення обміну речовин.

Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В₂, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

З боку нервової системи.

Часто: порушення смаку.

З боку травної системи.

Дуже часто: розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дози та застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми під час або після прийому їжі.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Дуже рідко: порушення показників функції печінки або гепатити, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Дуже рідко: шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати пізніше дати, вказаної на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

ИНСТРУКЦИЯ

для медицинского применения лекарственного средства

**МЕФАРМИЛ
(MEFARMIL)**

Состав:

действующее вещество: metformin hydrochloride;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида в пересчете на 100 % вещество 500 мг, 850 мг или 1000 мг;

вспомогательные вещества:

таблетки по 500 мг или 850 мг: натрия крахмалгликолят (тип А), повидон, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный; состав пленочной оболочки: гипромелоза, полиэтиленгликоль 6000, тальк, титана диоксид (Е 171), пропиленгликоль;

таблетки по 1000 мг: повидон, магния стеарат; состав пленочной оболочки : гипромелоза, полиэтиленгликоль 6000, полиэтиленгликоль 400.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 500 мг и 850 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглой формы белого или почти белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, со скошенными краями;

таблетки по 1000 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, капсулообразной формы, с двояковыпуклой поверхностью, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа. Пероральные гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТХ А10В А02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта, опосредованного данным механизмом.

Метформин действует тремя путями:

- снижает продуцирование глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтазу.

Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Независимо от своего действия на гликемию, метформин выявляет положительный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Во время применения метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема метформина время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет около 2,5 часа. Абсолютная биодоступность таблеток 500 мг или 850 мг составляет примерно 50-60 % у здоровых добровольцев. После перорального приема фракция, которая не всосалась и выводится с калом, составляет 20-30 %.

После перорального приема абсорбция метформина является насыщаемой и неполной.

Предполагается, что фармакокинетика абсорбции метформина является нелинейной. При применении в рекомендованных дозах стабильные концентрации метформина в плазме крови достигаются в течение 24-48 часов и составляют менее 1 мкг/мл. Максимальные уровни метформина в плазме крови (C_{max}) не превышали 5 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и слегка замедляется.

После перорального приема в дозе 850 мг наблюдалось снижение максимальной концентрации в плазме крови на 40 %, уменьшение АUC – на 25 % и увеличение на 35 минут времени достижения максимальной концентрации в плазме крови. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

Распределение. Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, и достигается приблизительно через то же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63-276 л.

Метаболизм. Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часа. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

Клинические характеристики.

Показания.

Сахарный диабет 2-го типа при неэффективности диетотерапии и режима физических нагрузок, особенно у больных с избыточной массой тела:

- как монотерапия либо комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами или совместно с инсулином для лечения взрослых;
- как монотерапия или комбинированная терапия с инсулином для лечения детей в возрасте от 10 лет и подростков.

Для снижения осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и избыточной массой тела как препарат первой линии после неэффективной диетотерапии.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома;
- почечная недостаточность умеренной (стадия IIIb) и тяжелой степени или нарушения функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин или СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострение хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Комбинации, которые не рекомендуется применять.

Алкоголь. Острая алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактоацидоза, особенно в случаях голодания или соблюдения низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности. При лечении препаратом Мефармил следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Внутривенное применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может привести к почечной недостаточности и, как следствие, к аккумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза.

Пациентам с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применение метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования (только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек) (см. раздел «Особенности применения»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м²) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования (только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

Лекарственные средства, которые оказывают гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики). Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу Мефармила.

Диуретические средства, особенно петлевые диуретики повышают риск развития лактоацидоза, так как возможно, снижение функции почек.

Особенности применения.

Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), которое может возникнуть как результат кумуляции метформина. Есть данные о случаях возникновения лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью или резким ухудшением функции почек. Необходимо проявлять

осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например в случае обезвоживания (сильная диарея или рвота), или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В случае возникновения указанных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.

Во избежание развития лактоацидоза следует учитывать другие факторы риска: плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность или любое состояние, связанное с гипоксией (декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда) (см. раздел «Противопоказания»).

Лактоацидоз может проявляться в виде мышечных судорог, нарушением пищеварения, болью в животе и тяжелой астенией. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно если раньше пациенты хорошо переносили применения метформина. В таких случаях необходимо временно прекратить применение метформина до выяснения ситуации. Терапию метформином следует возобновлять после оценки соотношения польза/риск для пациента и оценки функции почек.

Диагностика. Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе и гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы. Диагностические показатели: лабораторное снижение рН крови, повышение концентрации в сыворотке крови лактата выше 5 ммоль/л, увеличение анионного промежутка и соотношения лактат/пируват. В случае развития лактоацидоза необходимо немедленно госпитализировать пациента (см. раздел «Передозировка»). Врач должен предупредить пациентов о риске развития и о симптомах лактоацидоза.

Почечная недостаточность. Поскольку метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения метформином необходимо проверять клиренс креатинина (можно оценить по уровню креатинина плазмы крови с помощью формулы Кокрофта-Голта) или СКФ:

- у пациентов с нормальной функцией почек – не менее 1 раза в год;
- у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы и пациентов пожилого возраста – не менее 2-4 раз в год.

В случае, когда клиренс креатинина < 45 мл/мин (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²), применять метформин противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста встречается часто и протекает бессимптомно. Следует проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например в случае обезвоживания или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В таких случаях также рекомендуется контролировать функцию почек перед началом лечения метформином.

Сердечная функция. Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять при регулярном мониторинге сердечной и почечной функции. Метформин противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства. Внутривенное применение рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может привести к почечной недостаточности и, как следствие, привести к кумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Пациентам с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применения метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования (только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м²) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования (только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Хирургические вмешательства. Необходимо прекратить применение метформина за 48 часов до планового хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или перидуральной анестезией, и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только если восстановлена нормальная функция почек.

Дети. До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2-го типа. По результатам однолетних контролируемых клинических исследований не выявлено влияния метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных о действии метформина на рост и половое созревание при более длительном применении метформина, поэтому рекомендуется внимательное наблюдение за этими параметрами у детей, которые лечатся метформином, особенно в период полового созревания.

Дети в возрасте от 10 до 12 лет. Есть данные, что у детей в возрасте от 10 до 12 лет эффективность и безопасность применения метформина не отличается от таковой у детей старшего возраста и подростков. Препарат следует назначать с осторожностью детям в возрасте от 10 до 12 лет.

Другие предостережения. Пациентам необходимо соблюдать диету с равномерным распределением приема углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена пациентов.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Неконтролируемый диабет во время беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Имеются некоторые данные относительно применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. В доклинических исследованиях не было выявлено отрицательного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности для лечения диабета рекомендуется применять не метформин, а инсулин для поддержания уровня глюкозы крови максимально приближенным к нормальному, с целью уменьшения риска развития пороков плода.

Кормление грудью. Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных относительно безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии метформином. Решение о прекращении грудного вскармливания необходимо принимать с учетом преимуществ грудного кормления и потенциального риска побочных эффектов для ребенка.

Фертильность. Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг/кг/сутки, что почти в 3 раза превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека в расчете на площадь поверхности тела.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Монотерапия метформином не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, поскольку препарат не вызывает гипогликемии. Однако следует быть осторожным при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин или меглитиниды) из-за риска развития гипогликемии.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки во время или после приема пищи. Через 10-15 дней дозу следует откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

При лечении высокими дозами (2000-3000 мг в сутки) возможно замещение каждых 2 таблеток препарата Мефармил, 500 мг, на 1 таблетку препарата Мефармил, 1000 мг.

Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенных на 3 приема.

В случае перехода с другого противодиабетического препарата необходимо прекратить прием этого препарата и назначить Мефармил как указано выше.

Комбинированная терапия совместно с инсулином.

Для достижения лучшего контроля уровня глюкозы в крови Мефармил и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг препарата Мефармил 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Дети.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат применяют детям с 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг препарата Мефармил 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Через 10-15 дней дозу следует откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

Максимальная рекомендованная доза составляет 2000 мг в сутки, разделенная на 2-3 приема.

У пациентов пожилого возраста возможно ухудшение функции почек, поэтому дозу метформина следует подбирать на основании оценки функции почек, которую следует проводить регулярно (см. раздел «Особенности применения»).

Пациенты с почечной недостаточностью. Метформин можно применять пациентам с умеренной почечной недостаточностью (стадия IIIa, клиренс креатинина 45-59 мл/мин или СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²) только в случае отсутствия других условий, повышающих риск развития лактоацидоза, с последующим корректированием дозы: начальная доза составляет 500 мг или 850 мг метформина гидрохлорида 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки и должна быть разделена на 2 приема. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек (каждые 3-6 месяцев). Если клиренс креатинина или СКФ снижается до < 45 мл/мин или 45 мл/мин/1,73 м² соответственно, необходимо немедленно прекратить применение метформина.

Дети.

Препарат Мефармил применяют для лечения детей в возрасте с 10 лет.

Передозировка.

При применении препарата в дозе 85 г развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Существенное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут вызывать возникновение лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием, и его следует лечить в стационаре. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Побочные реакции.

Самыми частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят сами по себе. Для предупреждения возникновения указанных побочных явлений рекомендуется медленное увеличение дозы и применение суточной дозы препарата в 2-3 приема.

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

В каждом классе системы органов побочные реакции указаны в порядке снижения их клинического значения.

Нарушение обмена веществ.

Очень редко: лактоацидоз (см. раздел «Особенности применения»).

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина В₁₂, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови. Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза В₁₂, если у пациента присутствует мегалобластная анемия.

Со стороны нервной системы.

Часто: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы.

Очень часто: расстройства со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и, в большинстве случаев, спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительной системы рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение суточной дозы препарата в 2-3 приема во время или после приема пищи.

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

Очень редко: нарушение показателей функции печени или гепатит, которые полностью исчезают после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Очень редко: кожные реакции, включая эритему, зуд, крапивницу.

Срок годности. 3 года.

Не применять позже даты, указанной на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.