

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

МЕТАМІН SR

(METAMIN SR)

Склад:

діюча речовина: metformin;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група.

Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний) у дорослих при неефективності дієтотерапії (особливо у хворих, які страждають на ожиріння) як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами або сумісно з інсуліном.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома, порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв), гострі захворювання, що перебігають з ризиком розвитку порушень функції нирок, дегідратація (при діареї, блюванні), пропасниця, тяжкі інфекційні захворювання, стани гіпоксії (шок, сепсис, ниркові інфекції, бронхолегеневі захворювання), значні клінічні прояви гострих і хронічних захворювань, що можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії (серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда тощо), тяжкі хірургічні операції і травми (коли доцільне проведення інсулінотерапії), порушення функції печінки, хронічний алкоголізм, гостре отруєння алкоголем, лактацидоз (у тому числі в анамнезі), застосування не менше 2-х днів до і протягом 2-х днів після проведення радіоізотопних або рентгенологічних досліджень із введенням йодовмісної контрастної речовини, дотримання гіпокалорійної дієти (менше 1000 кал/добу).

Не рекомендується застосовувати препарат особам старше 60 років, які виконують важку фізичну роботу, що пов'язано з підвищеним ризиком розвитку лактацидозу.

Спосіб застосування та дози.

Дозу препарату встановлює лікар індивідуально залежно від рівня глюкози у крові.

Препарат застосовують як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Монотерапія та комбінована терапія сумісно з іншими пероральними протидіабетичними засобами.

Звичайна початкова доза – 1 таблетка 1 раз на добу під час вживання їжі.

Через 10 - 15 днів проведеного лікування 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 – 4 таблетки на добу.

Збільшувати дозу необхідно на 500 мг кожного тижня, максимально до 2000 мг. Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату Метамін[®]SR з пролонгованим вивільненням повинна бути еквівалентна добовій дозі таблеток зі швидким вивільненням.

Якщо необхідного рівня глікемії не може бути досягнуто при максимальній дозі, яка приймається 1 раз на добу, ця доза може бути розділена на 2 прийоми на добу: 1 прийом – вранці і 1 прийом – ввечері, під час прийому їжі.

При переході на препарат Метамін[®]SR з пролонгованим вивільненням необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного засобу та розпочати прийом препарату Метамін[®]SR у дозі, вказаній вище.

Комбінація з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Звичайна початкова доза препарату Метамін[®]SR з пролонгованим вивільненням становить 1 таблетку 1 раз на добу, в той час як дозу інсуліну підбирають відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози в крові.

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

Побічні реакції.

Частота побічних реакцій: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10\,000$), включаючи окремі випадки.

З боку травного тракту: дуже поширені – нудота, блювання, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі; поширені – металевий присмак у роті. Ці симптоми виникають особливо часто на початку лікування і, як правило, зникають самостійно. Дані симптоми зменшуються при призначенні антацидів, похідних атропіну або спазмолітиків. Для того, щоб уникнути розвитку цих побічних ефектів, рекомендується призначати препарат під час або наприкінці прийому їжі 2 - 3 рази на день. Якщо диспепсичні симптоми постійні, лікування метформіном слід припинити.

З боку обміну речовин: рідко поширені – при тривалому лікуванні – гіповітаміноз B₁₂ (порушення всмоктування), що слід враховувати пацієнтам із мегалобластною анемією; дуже рідко поширені – лактацидоз (потребує відміни препарату).

Гепатобіліарні порушення: в окремих випадках – порушення функції печінки або гепатит, які проходять після відміни метформіну.

З боку системи кровотворення: в окремих випадках – мегалобластна анемія.

З боку шкіри: дуже рідко поширені – еритема, свербіж, кропив'янка, висипання.

Інші: порушення смаку.

Передозування.

При застосуванні метформіну у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось, навіть якщо в цих умовах розвивався лактацидоз. Ранніми симптомами лактацидозу є нудота, блювання, діарея, підвищення температури тіла, біль у животі, біль у м'язах, у подальшому можуть відзначатися прискорення дихання, запаморочення, порушення свідомості і розвиток коми.

Лікування. При перших ознаках лактацидозу лікування метформіном необхідно припинити, хворого терміново госпіталізувати і, визначивши концентрацію лактату, уточнити діагноз. Найефективнішим методом видалення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз. Терапія симптоматична.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують під час вагітності та у період годування груддю.

Під час лікування метформіном годування груддю слід припинити.

Діти.

Не слід застосовувати Метамін[®]SR дітям, оскільки відсутні дані щодо його застосування цій віковій категорії пацієнтів.

Особливості застосування.

Лактатацидоз є рідкісним і тяжким метаболічним ускладненням, спричиненим акумуляцією метформіну.

Випадки виникнення лактатацидозу мають місце загалом у хворих на цукровий діабет, пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які приймали метформін. Ступінь прояву лактатацидозу можна і необхідно знижувати, враховуючи такі фактори ризику, як неконтрольований діабет, кетонемія, голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність і стани, пов'язані з гіпоксією.

Лактатацидоз характеризується ацидотичною задишкою з подальшим зниженням температури тіла і комою.

До діагностичних показників належать низьке значення рН крові, рівень лактату у плазмі крові понад 5 ммоль/л, підвищення співвідношення лактат/піруват. При перших ознаках молочнокислого ацидозу необхідно негайно припинити прийом метформіну і звернутися до лікаря.

Оскільки метформін виводиться нирками, необхідно визначити рівень креатиніну сироватки крові до початку лікування і контролювати його з регулярними інтервалами:

- не менше 1 разу на рік пацієнтам із нормальною функцією нирок;
- не менше 2-4 разів на рік пацієнтам із рівнем креатиніну сироватки крові, вищим за норму, а також пацієнтам літнього віку.

Найчастіше зниження функції нирок спостерігається у пацієнтів літнього віку.

Особлива обережність рекомендується при можливому порушенні функції нирок (наприклад, на початку терапії антигіпертензивними засобами або діуретиками, під час терапії нестероїдними протизапальними препаратами).

За 48 годин до і протягом 48 годин після проведення радіоізотопних або рентгенологічних досліджень із введенням йодовмісної контрастної речовини слід припинити прийом метформіну.

Застосування метформіну необхідно припинити за 48 годин до проведення хірургічного втручання із загальною анестезією. Терапію можна продовжити не раніше ніж через 48 годин після операції.

Несумісний з алкоголем.

Під час лікування метформіном пацієнти мають дотримуватися дієти. Пацієнтам із надлишковою масою тіла слід дотримуватися низькокалорійної дієти.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, слід регулярно контролювати рівень цукру у крові.

Метформін не призводить до гіпоглікемії, хоча у комбінації з інсуліном або похідними сульфонілсечовини рекомендується обережність.

Плівкове покриття таблеток містить лактозу, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

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

Монотерапія метформіном не призводить до гіпоглікемії та не впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами, що потребують концентрації та підвищеної уваги. Але пацієнта

необхідно повідомити про те, що при комбінації метформіну з іншими протидіабетичними засобами (препарати сульфонілсечовини, інсулін, репаглінід) існує ризик розвитку гіпоглікемії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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.

Вживання *алкоголю* підвищує ризик розвитку лактацидозу під час гострої алкогольної інтоксикації, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. Під час прийому препарату слід уникати вживання алкоголю і прийому лікарських засобів, що містять спирт.

Комбінації, що потребують особливої обережності:

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;

антагоністи бета-2-адренорецепторів, інгібітори АПФ, інгібітори МАО, нестероїдні протизапальні засоби, похідні клофібрату, окситетрациклін, циклофосфамід та його похідні можуть посилювати гіпоглікемічну дію метформіну;

комбіновані естроген-гестагенні препарати, адреналін та інші симпатоміметики, глюкагон, гормони щитовидної залози, фенотіазини, тіазидні діуретики, похідні нікотинової кислоти зменшують гіпоглікемічну дію метформіну;

глюкокортикостероїди (ГКС) системної та місцевої дії знижують толерантність до глюкози, підвищують глікемію, іноді викликаючи кетоз. При лікуванні ГКС і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози метформіну під контролем рівня глікемії;

циметидин уповільнює виведення метформіну та підвищує ризик розвитку лактацидозу;

діуретики: одночасний прийом петльових діуретиків може призвести до розвитку лактацидозу через можливу ниркову недостатність. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у крові перевищує 135 мкмоль/л у чоловіків і 110 мкмоль/л у жінок;

йодовмісні рентгеноконтрастні речовини: радіологічні дослідження із застосуванням рентгеноконтрастних речовин можуть викликати розвиток молочнокислого ацидозу у хворих на цукровий діабет на тлі функціональної ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

Призначення у вигляді ін'єкцій бета-2-симпатоміметиків: підвищують глікемію внаслідок стимуляції бета-2-рецепторів. У цьому випадку потрібен контроль глікемії. При необхідності рекомендується призначення інсуліну.

При одночасному призначенні метформіну з похідними сульфонілсечовини, інсуліном, акарбозою, саліцилатами можливе посилення його гіпоглікемічної дії.

Фармакологічні властивості.

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

Метформін діє 3 шляхами:

- 1) пригнічує вироблення глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу 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 виявляє позитивний вплив на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Підвищує чутливість периферичних рецепторів до інсуліну та утилізацію глюкози клітинами. Гальмує глікогеногенез у печінці. Затримує всмоктування вуглеводів у кишечнику.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після прийому внутрішньо препарату у вигляді таблетки з пролонгованим вивільненням всмоктування метформіну значно уповільнюється порівняно із застосуванням таблетки зі швидким вивільненням. Час досягнення максимальної концентрації ($T_{\max}$) становить 7 годин, тоді як для таблетки зі швидким вивільненням – 2,5 години.

При рівноважному стані максимальна концентрація в плазмі крові ($C_{\max}$) та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшуються непропорційно введеній внутрішньо дозі. 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 порівнянно 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.

Прийом їжі не впливає на всмоктування метформіну з таблеток з пролонгованим вивільненням. Не спостерігається акумуляції при багаторазовому прийомі у дозі понад 2000 мг метформіну у вигляді таблеток з пролонгованим вивільненням.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми незначне. Метформін проникає в еритроцити. $C_{\max}$ в плазмі крові нижча, ніж $C_{\max}$ в плазмі крові, і досягається приблизно за однаковий проміжок часу. Еритроцитам найбільш характерний другий об'єм розподілу. Середній об'єм розподілу (V_d) коливається в діапазоні 63 - 276 л.

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

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

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C, в сухому, захищеному від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері; по 4 блістери у картонній упаковці.

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

Категорія відпуску.
За рецептом.

Виробник.
ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження.
40030, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.