

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформін – бігуанід з 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.

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 гліюконеогенезу 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 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.

Клінічні характеристики.

Показання. Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у пацієнтів 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;
- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетична прекома;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв);
- 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 гіпоксії: серцева або дихальна недостатність, гострий або нещодавній інфаркт міокарда, шок;
- серйозні хірургічні втручання;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

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, недоїдання 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. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю. Деякі лікарські засоби, наприклад, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або їх використанні в комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

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 Метфогами® 500.

Транспортери органічних катіонів (ОСТ)

Метформін є субстратом обох транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Супутнє застосування метформіну з:

- інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність метформіну;
- індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;
- інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може зменшити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням концентрації метформіну у плазмі крові;
- інгібіторами обох ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується проявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки концентрації метформіну у плазмі крові можуть зрости. У разі необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Особливості застосування. Лактоацидоз є рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому погіршенні функції нирок, серцево-легеневому захворюванні або сепсисі. При гострому погіршенні функції нирок відбувається кумуляція метформіну, що збільшує ризик розвитку лактацидозу.

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.

У разі зневоднення (сильної діареї або блювання, гарячки або зменшення споживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою.

У пацієнтів, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад, гіпотензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактацидозу включають надмірне споживання алкоголю, печінкову недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, які здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астения та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити

застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження рівня рН крові ($< 7,35$), підвищення сироваткової концентрації лактату у плазмі крові (> 5 ммоль/л) і підвищення аніонного інтервалу та підвищення співвідношення вмісту лактат/піруват.

Функція нирок. ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно після його завершення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування метформіну протипоказане пацієнтам з ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово припинене при наявності захворювань, що змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

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. Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може спричинити контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактацидозу. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування метформіну під час хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.

Діти. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2 типу. За результатами однорічних контрольованих клінічних досліджень не виявлено впливу метформіну на зріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст 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. За результатами контрольованих клінічних досліджень 15 дітей віком від 10 до 12 років ефективність і безпека застосування метформіну у даної групи пацієнтів не відрізнялися від такої у дітей старшого віку та підлітків. Препарат слід призначати з особливою обережністю дітям віком від 10 до 12 років.

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 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 обмежені дані застосування метформіну вагітним жінкам, що 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 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 роботі 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 меглітиніди) через ризик розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ $\geq$ 90 мл/хв).

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 препарат метформіну 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 слід 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 необхідно проводити регулярно (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. ШКФ слід оцінювати до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. Пацієнтам з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтам літнього віку слід проводити ретельний моніторинг функції нирок якомога частіше, наприклад, кожні 3-6 місяців.

ШКФ (мл/хв)	Загальна максимальна добова доза (має бути розділена на 2-3 добові дози)	Додаткова інформація
60-89	3000 мг	У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози.
45-59	2000 мг	Перед початком застосування метформіну слід розглянути фактори, що можуть збільшити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).
30-44	1000 мг	Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.
< 30	-	Застосування метформіну протипоказане.

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 визначати 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 рази.

Діти. Застосовувати дітям віком від 10 років.

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.

Побічні реакції.

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

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 гепатобіліарної 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 у великих дозах).

Порушення обміну речовин: лактоацидоз (потребує припинення лікування). При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня в сироватці крові. Спостерігається при призначенні метформіну пацієнтам із мегалобластною анемією.

З боку системи крові: мегалобластна анемія.

Інші: порушення смаку.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С 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 Apotheker Poeschl GmbH, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місце провадження його діяльності.
Гьольштрассе 1, 84529 Тіттмонінг, Німеччина/Goellstrasse 1, 84529 Tittmoning, Germany.