

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
14.07.2017 № 798
Реєстраційне посвідчення
№ UA/12382/01/01
ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
№ _____

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Метформін-Тева

(Metformin-Teva)

Склад:

діюча речовина: метформіну гідрохлорид;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг;

допоміжні речовини:

ядро: повідон К-30, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкове покриття*: гіпромелоза (2910/5), титану діоксид (Е 171), макрогол (тип 400).

*Опадрай Y-1-7000H Білий або Акваріус™ Прайм ВАР318014 Білий, або може бути використане плівкове покриття такого самого якісного та кількісного складу, але під іншою торговою назвою.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі овальні таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рисками з обох боків, тисненням «9» зліва та «3» справа від риски з одного боку, «72» зліва та «14» справа від риски з другого боку.

Риска призначена винятково для полегшення ковтання, а не для поділу таблетки на дві рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформіну гідрохлорид є протидіабетичним лікарським засобом групи похідних бігуанідів, які знижують концентрацію глюкози у плазмі крові як натще, так і після вживання їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформіну гідрохлорид має три механізми протидіабетичної дії.

1. Зменшує продукування глюкози у печінці шляхом гальмування гліюконеогенезу і глікогенолізу.
2. Підвищує чутливість до інсуліну у м'язах, посилюючи захоплення та утилізацію глюкози в периферичних тканинах.
3. Знижує абсорбцію глюкози у кишечнику.

Метформіну гідрохлорид стимулює внутрішньоклітинний синтез гліюгену; збільшує транспортну здатність усіх видів транспортних систем, які переносять глюкозу через клітинну мембрану; позитивно впливає на метаболізм ліпідів. Доведено, що метформін у терапевтичних дозах знижує концентрацію загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Повідомлялося, що 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%. 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 і дотримання режимів дозування стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24-48 годин і становлять менше 1 мкг/мл. Максимальна концентрація метформіну у плазмі крові (C_{max}) не перевищувала 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному вживанні 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. Метформін незначною мірою зв'язується з білками плазми крові. 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 (V_d) становить 63-276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться із сечею у незміненому стані. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну – понад 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться завдяки клубочковій фільтрації і канальцевій секреції. Після перорального прийому період напіввиведення становить приблизно 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс зменшується пропорційно до кліренсу креатиніну, у зв'язку з цим період напіврозпаду подовжується. Це призводить до підвищення концентрації метформіну у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність. Наявні дані щодо пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності обмежені, в зв'язку з цим неможливо точно оцінити системну експозицію метформіну в цій групі пацієнтів порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Тому необхідне коригування дози згідно з клінічною ефективністю/переносимістю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти. За результатами дослідження однократної дози 500 мг метформіну гідрохлориду, фармакокінетичний профіль у пацієнтів педіатричної популяції був аналогічним такому у здорових дорослих. Дані щодо застосування багаторазових доз обмежені одним дослідженням. Після повторного введення 500 мг метформіну двічі на добу протягом 7 днів у пацієнтів педіатричної популяції пікова концентрація у плазмі крові (C_{max}) та системна експозиція (AUC_{0-t}) знижувалися приблизно на 33% та 40% відповідно порівняно з такими у дорослих пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували повторні дози 500 мг два рази на день протягом 14 днів. Оскільки доза титрується індивідуально на основі глікемічного контролю, вищезазначена інформація має обмежене клінічне значення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла:

- як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами чи з інсуліном для лікування дорослих;
- як монотерапія або у складі комбінованої терапії з інсуліном для лікування дітей віком від 10

років та підлітків.

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

Протипоказання.

- Гіперчутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- 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, які протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- захворювання, які 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. Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо при голодуванні, недоїданні або печінковій недостатності.

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

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю

Деякі лікарські засоби, наприклад нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази II (ЦОГ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початку терапії одночасне застосування цих лікарських засобів у комбінації з метформіном потребує ретельного спостереження за нирковою функцією.

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 потрібно коригувати дозу метформіну.

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 знизити ниркове виведення метформіну з подальшим збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;
- інгібіторами ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується виявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо щодо пацієнтів із порушенням функції нирок, оскільки концентрація метформіну в плазмі крові може зрости. За необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є дуже 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 лактоацидозу.

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

Пацієнтам, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад гіпотензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗЗ). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне вживання 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 лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнти та/або особи, що здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астенія та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря. Лактоацидоз характеризується діагностичними лабораторними показниками: зниження рівня рН крові ($<7,35$), збільшення рівня сироваткової концентрації лактату (>5 ммоль/л), збільшення аніонного інтервалу та співвідношення лактат/піруват.

Функція нирок. Перед початком і регулярно під час лікування метформіном необхідно

оцінювати ШКФ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Прийом метформіну протипоказаний пацієнтам зі ШКФ <30 мл/хв, і його потрібно тимчасово припинити у разі наявності станів, які 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.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньосудинне введення йодовмісних рентгеноконтрастних засобів може спричинити індуковану контрастом нефропатію та призвести до кумуляції метформіну і, як наслідок, до підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Прийом метформіну необхідно припинити до або під час проведення дослідження та поновити не раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження і 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 на час проведення планових хірургічних втручань під загальною, спінальною або епідуральною анестезією. Терапію метформіном слід поновити не раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування і лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.

Діти. До початку лікування метформіном повинен бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2 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, 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 за участю 15 дітей віком від 10 до 12 років, ефективність і безпека застосування метформіну для цієї групи пацієнтів не відрізнялися від такої для 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.

Метформін може знижувати рівень вітаміну B_{12} у сироватці крові. Ризик зниження рівня вітаміну B_{12} зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у пацієнтів із факторами ризику, які спричиняють дефіцит вітаміну B_{12} . У разі підозри на дефіцит вітаміну B_{12} (наприклад, анемія або нейропатія) необхідно проводити моніторинг рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові. У пацієнтів із факторами ризику дефіциту вітаміну B_{12} може бути необхідним періодичний моніторинг рівня вітаміну B_{12} . Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки вона переноситься і не має протипоказань, а також проводити відповідне лікування для коригування дефіциту вітаміну B_{12} відповідно до діючих клінічних рекомендацій.

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 цукровий діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Наявні обмежені дані про 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 або настання вагітності для лікування цукрового 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 спостерігались. 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 і потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/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 ≥ 90 мл/хв)

Монотерапія або комбінована терапія з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами

Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу під час або після вживання 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/добу) можливе заміщення кожних 2-х таблеток препарату Метформін-Тева 500 мг на 1 таблетку препарату Метформін-Тева 1000 мг.

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

У разі переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу

та призначити метформін, як зазначено вище.

Комбінована терапія з інсуліном

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін і інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, тоді як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

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»).

Ниркова недостатність. ШКФ слід оцінювати до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та протягом лікування принаймні щорічно. У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтів 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 прийоми)	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»). Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.
30-44	1000 мг	
<30	—	Застосування метформіну протипоказане.

Діти.

Монотерапія або комбінована терапія з інсуліном

Метформін застосовують дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (застосовувати у відповідному дозуванні) метформіну 1 раз на добу під час або після вживання 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/добу, розподілена на 2-3 прийоми.

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 призводити до 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 зазвичай минають самостійно. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату за 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 систем органів побічні реакції зазначено у порядку зниження їхнього клінічного значення.

З боку метаболізму: часто – зниження/дефіцит вітаміну В₁₂ (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко – лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи: часто – порушення смаку.

З боку шлунково-кишкового тракту: 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, як правило, минають самостійно. Для попередження виникнення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату за 2-3 прийоми під час або після вживання їжі.

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

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже рідко – шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку.

Діти.

В опублікованих і постмаркетингових даних та контрольованих клінічних дослідженнях в обмеженої педіатричної популяції віком 10-16 років, яка отримувала метформін протягом 1 року, повідомлення про побічні ефекти у дітей були схожими за характером і тяжкістю з проявами, що відзначалися у дорослих.

Повідомлення про підозрювані небажані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Спеціальні умови зберігання не передбачені. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці. По 15 таблеток у блістері; по 2 або 6 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

1. Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд.
2. АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Вул. Елі Хурвіц 18, Інд. зона, Кфар-Саба, Ізраїль.
2. Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.