

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТФОГАМА® 1000

(METFOGAMMA® 1000)

Склад:

діюча речовина: метформін;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, повідон (К 25), магнію стеарат, макрогол 6000, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: довгасті таблетки в оболонці білого кольору з лінією розлому з одного боку та снєп-таб – з другого.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Метфогама® 1000 – пероральний гіпоглікемізуючий препарат з групи бігуанідів. Гальмує глюконеогенез у печінці, зменшує абсорбцію глюкози із шлунково-кишкового тракту, підвищує периферичну утилізацію глюкози, а також підвищує чутливість тканин до інсуліну. При цьому не діє на секрецію інсуліну бета-клітинами підшлункової залози. Знижує рівень тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності у крові. Застосовують при цукровому діабеті, у тому числі при супутніх порушеннях ліпідного обміну та ожирінні. Стабілізує або знижує масу тіла. Проявляє фібринолітичну дію у результаті пригнічення інгібітору активатора плазміногена тканинного типу.

Фармакокінетика. Після перорального прийому препарат абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Його біодоступність становить 50-60 %. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 2 години після прийому. Період напіввиведення становить 1,5 – 4,5 години. В організмі не метаболізується, практично не зв'язується з білками крові. Накопичується в слинних залозах, печінці та нирках. Виводиться нирками у незмінному стані. Не спричиняє підвищення АТ і розвитку тахікардії.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

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

– як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.

– як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- ниркова недостатність тяжкого ступення (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;
- 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 недоїдання або при печінковій недостатності.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Внутрішньовенне застосування йодовмісних рентгеноконтрастних речовин може призвести до ниркової недостатності і, як наслідок, акумуляції метформіну та підвищення ризику розвитку лактоацидозу.

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 функції нирок та встановлення стабільного стану функції 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.

Деякі лікарські засоби, наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигінази (ЦОГ) II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функції нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початок лікування вищезазначеними лікарськими засобами або у разі їх застосування в комбінації з метформіном необхідний 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 Метфогама® 1000.

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 збільшувати шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;
- інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може знизити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;
- інгібіторами і ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується виявити особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо щодо пацієнтів з 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 при гострому погіршенні функції нирок, серцево-легеневому захворюванні або сепсисі. При гострому погіршенні функції нирок відбувається кумуляції метформіну, що збільшує ризик лактоацидозу.

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

Пацієнтам, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть погіршити функцію нирок (наприклад гіпотензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП).

Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне споживання алкоголю, печінкова недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, і будь-які стани пов'язані з гіпоксією, в також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, що здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про розвиток 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.

Діагностика. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження рівня рН крові ($< 7,35$), підвищення сироваткової концентрації лактату у плазмі крові (> 5 ммоль/л) і підвищення аніонного інтервалу і 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 за наявності захворювань, що змінюється 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. Внутрішньовенне введення йодовмісних контрастних засобів може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до кумуляції метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам 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 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 стабільно 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).

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Зазвичай початкова доза становить 500 мг (1/2 таблетки Метфогама® 1000) 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.

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

У випадку переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити метформін як зазначено вище.

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 (1/2 таблетки Метфогама® 1000) або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Діти.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Препарат Метфогама® 1000 застосовують дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 мг (1/2 таблетки Метфогама® 1000) або 850 мг препарату Метфогама® 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 (2 таблетки Метфогама® 1000) на добу, розподілена на 2 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»).

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 прийоми)	Додаткова інформація
60-89	3000 мг	У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози
45-59	2000 мг	Перед початком лікування метформіну слід розглянути фактори, що можуть збільшити розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).
30-44	1000 мг	Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.
< 30	-	Застосування метформіну протипоказане.

Діти. Препарат Метфогама® 1000 застосовувати для лікування дітей віком від 10 років.

Передозування. При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. 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 самостійно. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дозування 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 системно-органному класі 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 В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В₁₂, 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 дозування 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. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці, у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 15 таблеток у блістері; по 2 або по 8 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Драгенофарм Аптекарь Пюшл ГмбХ, Німеччина.

Місцезнаходження. Гьольштрассе 1, 84529 Тітмонінг, Німеччина.