

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТФОРМІН САНДОЗ®

(METFORMIN SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: метформіну гідрохлорид;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, що відповідає 390 мг метформіну;

або 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг, що відповідає 662,9 мг метформіну;

або 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг, що відповідає 780 мг метформіну;

допоміжні речовини: повідон, магнію стеарат;

плівкове покриття: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 4000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 500 мг: круглі білі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «М 500» з одного боку та гладкі з іншого боку;

таблетки по 850 мг: овальні білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «М 850» з одного боку та розподільчою рисою з іншого боку.

таблетки по 1000 мг: овальні білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з розподільчою рисою та тисненням «М 1G» з одного боку та гладкі з іншого боку .

Розподільча лінія на таблетках по 850 мг та 1000 мг призначена лише для полегшення розлому для зручності ковтання, а не для поділу на 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.

Механізм дії.

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

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування гліюконеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

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

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін позитивно впливає на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні в терапевтичній дозі у процесі контрольованих середньо- або довготривалих клінічних досліджень: метформін знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

У процесі клінічних досліджень 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 метформіну у формі таблеток 500 мг або 800 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 поглинання метформіну є нелінійним. При застосуванні метформіну в рекомендованих дозах і режимах дозування стабільна концентрація у плазмі крові досягається протягом 24-48 годин і становить менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальний рівень метформіну у плазмі крові не перевищував 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному вживанні їжі абсорбція метформіну знижується і дещо уповільнюється.

Після перорального застосування у дозі 850 мг спостерігалось зниження максимальної концентрації у плазмі крові ($C_{\max}$) на 40 %, зменшення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) на 25 % і збільшення $T_{\max}$ у плазмі крові на 35 хвилин. 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, тоді як час досягнення приблизно однаковий. Еритроцити, найімовірніше, являють собою вторинний компартмент розподілу метформіну. Середній об'єм розподілу (V_d) коливається у діапазоні 63–276 л.

Метаболізм.

Метформін виводиться у незміненому вигляді зі 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 порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність.

Наявні обмежені дані щодо пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності, тому 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.

У результаті проведення дослідження застосування одноразової дози 500 мг метформіну гідрохлориду фармакокінетичний профіль у пацієнтів педіатричної популяції був аналогічним такому у здорових дорослих добровольців.

Дані щодо застосування багаторазових доз обмежені одним дослідженням.

Після повторного введення 500 мг метформіну 2 рази на добу протягом 7 днів у пацієнтів педіатричної популяції 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 2 рази на добу 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 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);
- 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;
- 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 виникнення лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні метформіном слід уникати вживання алкоголю і прийому 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 II (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 лактоацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або у разі їх застосування у 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 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 наступним збільшенням концентрації метформіну в 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 пацієнтам із порушеннями функції нирок, оскільки концентрація метформіну у плазмі крові може зрости. У разі 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 порушенні 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 споживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою.

Пацієнтам, які застосовують метформін, слід з обережністю розпочинати застосування лікарських засобів, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад, гіпотензивні препарати, сечогінні засоби та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу 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 лактоацидозу (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 лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астенія 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 із ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово припинене у разі наявності захворювань, що змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Функція серця. 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 функцій серця і нирок. 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 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 та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «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 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. За даними досліджень 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.

Період годування груддю. Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених /немовлят, які знаходилися на грудному годуванні, побічні реакції не спостерігалися. 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.

Препарат не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, оскільки монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії.

Слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, репаглінід, 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.

Дорослі. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2-3 рази на добу під час або після вживання їжі.

Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів

вимірювань рівня глюкози у сироватці крові.

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

При лікуванні високими дозами (2000–3000 мг на добу) можливе заміщення кожних 2-х таблеток препарату Метформін Сандоз® по 500 мг, на 1 таблетку препарату Метформін Сандоз® по 1000 мг.

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

У випадку переходу з іншого протидіабетичного засобу до лікування метформіном 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 метформіну 2–3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у сироватці 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 застосування лікарських засобів, 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»). Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.
30–44	1000 мг	
< 30	-	Застосування метформіну протипоказане.

Діти.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Лікарський засіб Метформін Сандоз® застосовувати дітям віком від 10 років та підліткам.

Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 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 на добу, розподілена на 2–3 прийоми.

Діти.

Препарат можна застосовувати для лікування дітей віком від 10 років.

Передозування.

При застосуванні препарату в 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. У випадку розвитку лактоацидозу застосування препарату необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними 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 реакцій рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату у 2–3 прийоми.

Побічні реакції за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$).

З боку обміну речовин: рідкісні – лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»). При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну B_{12} , що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу B_{12} , якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

З боку нервової системи: часті – порушення смаку.

З боку травної системи: дуже часті – нудота, блювання, діарея, метеоризм, відсутність апетиту, біль у животі. Найчастіше ці побічні реакції виникають на початку лікування і зазвичай спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних реакцій з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дози та застосування препарату 2–3 рази на добу під час або після вживання їжі.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: рідкісні – порушення показників функції печінки або гепатит, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: рідкісні – шкірні алергічні реакції, включаючи

висипання, 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 реакції у дітей були схожими за характером і тяжкістю з проявами, що відзначалися у дорослих.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 500 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 (10 × 3) або 12 (10 × 12) блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 850 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 (10 × 3) або 12 (10 × 12) блістерів у картонній коробці;

по 12 таблеток у блістері; по 10 (12 × 10) блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 1000 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 (10 × 3) або 6 (10 × 6), або 9 (10 × 9), або 12 (10 × 12), або 18 (10 × 18) блістерів у картонній коробці;

по 12 таблеток у блістері; по 5 (12 × 5) або 10 (12 × 10) блістерів у картонній коробці;

по 20 таблеток у блістері; по 6 (20 × 6) блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек С. А., Польща/Lek S. A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

95-010 Стриков, вул. Подліпіє, 16, Польща/16, Podlipie Str., 95-010 Strykow, Poland
(виробництво за повним циклом);

вул. Доманієвська 50 С, Варшава, 02-672, Польща/ul. Domaniewska, 50 С, Warszawa, 02-672,
Poland (пакування, випуск серії).