

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

METAMIN[®] SR

(METAMIN[®] SR)

Склад:

діюча речовина: метформіну гідрохлорид (metformin hydrochloride);

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

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

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемізуючі 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.

Метформін діє трьома шляхами:

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

Метформіну гідрохлорид стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на

глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Основною дією метформіну гідрохлориду, окрім гіпоглікемічної, є стабілізація або незначна втрата маси тіла.

Незалежно від своєї дії на глікемію, таблетки метформіну з негайним вивільненням проявляють позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Зокрема, знижують вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Подібний ефект не спостерігався при застосуванні таблеток пролонгованої дії, імовірно, у зв'язку з застосуванням препарату ввечері. Через це також може спостерігатися підвищення вмісту тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому таблеток метформіну гідрохлориду із пролонгованим вивільненням, абсорбція метформіну значно уповільнюється порівняно з таблетками метформіну із негайним вивільненням. Час досягнення максимальної концентрації ($T_{\max}$) становить 7 годин ($T_{\max}$ для таблеток із негайним вивільненням становить 2,5 години).

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток із негайним вивільненням, максимальна концентрація ($C_{\max}$) та площа під кривою AUC збільшуються непропорційно до введеної внутрішньої дози.

AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням аналогічне AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із негайним вивільненням два рази на добу.

Коливання $C_{\max}$ та AUC в окремих суб'єктів у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду з пролонгованим вивільненням в порівнянні з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду із негайним вивільненням.

Після прийому таблеток із пролонгованим вивільненням натще спостерігалось зниження AUC на 30 % ($C_{\max}$ і $T_{\max}$ залишаються незмінними).

Всмоктування метформіну з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно від складу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до 2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням.

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 (V_d) коливається у діапазоні 63-276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незміненому 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 напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і 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»).

Клінічні характеристики.

Показання.

- Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН*, та/або підвищеним рівнем HbA1C, які мають:
- високий ризик розвитку явного (маніфестного) цукрового діабету 2 типу (див. розділ «Фармакодинаміка»);
- прогресуючі порушення вуглеводного обміну незважаючи на модифікацію активного способу життя протягом від 3 до 6 місяців.

Лікування препаратом Метамін® SR повинно бути засноване на оцінці ризику, що включає відповідні заходи контролю глікемії та свідчення високого ризику з боку серцево-судинної системи.

Паралельно з початком застосування метформіну потрібно продовжувати зміни способу життя, за винятком тих випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін з медичних причин.

*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще

- Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. Метамін® SR можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

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. Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності.

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 отримання нормально результату 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 ангіотензинперетворюючого 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 їх використанні в комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики, хлорпромазин). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу метформіну гідрохлориду.

Інгібітори АПФ можуть знижувати рівень глюкози у крові. У разі необхідності слід відкоригувати дозування препарату під час сумісної терапії.

Транспортери органічних катіонів (ОСТ).

Метформін є субстратом обох типів транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Супутнє застосування метформіну з:

- інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може знижувати 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 крізотініб, олапаріб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується виявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки концентрації метформіну в плазмі крові можуть 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 накопичення 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.

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 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, 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 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 (> 5 ммоль/л) і збільшення аніонного проміжку та співвідношення лактат/піруват.

Ниркова недостатність. 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 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»).

Пацієнти літнього віку.

Через обмежені дані щодо терапевтичної ефективності застосування для зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку у пацієнтів віком від 75 років, таким пацієнтам призначення метформіну не рекомендоване.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати 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 отримання нормального результату 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 та лише після оцінки та отримання нормального результату функції нирок.

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 лабораторні показники рівня глюкози в крові.

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).

Можлива наявність фрагментів оболонки таблеток у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

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 рекомендовано не застосовувати метформін для лікування порушень глікемічного контролю або діабету. Для лікування діабету рекомендується застосовувати 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 в 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.

Метформіну гідрохлорид не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами, оскільки монотерапія препаратом не спричиняє гіпоглікемії.

Однак, слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, меглітидіни) у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

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

Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу.

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя на протязі 3-6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

Лікування слід починати з однієї таблетки препарату Метамін® SR 500 мг 1 раз на добу під час прийому їжі ввечері.

Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в крові (значення ОГТТ (оральний глюкозотолерантний тест) і/або вмісту глюкози в плазмі крові натще і/або HbA1c повинні бути в нормі). Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 4 таблетки (2000 мг) 1 раз на добу під час прийому їжі ввечері.

Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3-6 місяці) глікемічний статус (значення ОГТТ і/або вмісту глюкози в плазмі крові натще, і/або HbA1c), а також фактори ризику для прийняття рішення щодо необхідності продовження, зміни чи припинення лікування.

Також необхідно проводити повторну оцінку лікування, якщо пацієнт згодом впроваджує покращення харчування та/або фізичні навантаження або якщо зміни стану здоров'я пацієнта дозволяють змінити спосіб життя.

Монотерапія або комбінована терапія у поєднанні з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Рекомендована початкова доза – 500 мг (1 таблетка) на добу.

Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг (4 таблетки) на добу.

Дозу препарату приймати 1 раз на добу під час прийому їжі ввечері, збільшуючи на 500 мг кожні 10-15 днів до 2000 мг. Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягнути при

застосуванні Метамін®SR у дозі 2000 мг, яку приймає пацієнт 1 раз на добу, пацієнту слід застосовувати Метамін®SR у дозі 1000 мг 2 рази на добу під час прийому їжі. Якщо необхідного рівня глікемії не досягнуто, можна застосовувати таблетки метформіну гідрохлориду з негайним вивільненням у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг на добу.

Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату Метамін®SR, таблеток з пролонгованим вивільненням, має бути еквівалентна добовій дозі таблеток із негайним вивільненням. Пацієнтам, які отримують терапію метформіном у дозі вище 2000 мг на добу, не рекомендується переходити на терапію Метамін®SR.

У випадку переходу на препарат Метамін®SR, таблетки з пролонгованим вивільненням, 500 мг, необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного препарату для перорального застосування.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза Метамін®SR становить 500 мг (1 таблетка) на добу під час прийому їжі ввечері, тоді як дозу інсуліну необхідно підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози в крові.

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

Перевага зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку не була встановлена у пацієнтів віком від 75 років (див. розділ «Фармакодинаміка»), тому таким пацієнтам не рекомендоване призначення метформіну (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	Додаткові рекомендації
60-89	2000 мг	У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози.
45-59	2000 мг	Слід проаналізувати фактори, які можуть збільшити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування») до початку лікування метформіном.
30-44	1000 мг	Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.
<30	-	Застосування метформіну протипоказане.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям, оскільки немає клінічних даних стосовно цієї вікової групи пацієнтів.

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 спричиняти виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом. У випадку розвитку лактоацидозу лікування Метамін® SR необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Побічні реакції у пацієнтів, які застосовували метформіну гідрохлорид пролонгованої дії були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували метформіну гідрохлорид із негайним вивільненням активної речовини.

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.

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 ($< 1/10000$).

Порушення обміну речовин.

Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну B₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу B₁₂, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

З боку нервової системи.

Часто: порушення смаку.

З боку травного 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 та у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дози препарату.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: окремі повідомлення щодо порушення показників функції печінки або гепатитів, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже рідко: шкірні алергічні реакції, включаючи висипи, еритему, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у 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 упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.