

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

## МЕТАМІН<sup>□</sup> (МЕТАМІН<sup>□</sup>)

### Склад:

*діюча речовина:* metforminhydrochloride

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 850 мг, 1000 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, повідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, гідроксипропілметилцелюлоза.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 500 мг, 850 мг:* таблетки, вкриті оболонкою білого або майже білого кольору, круглої форми, двоопуклі, гладенькі з обох боків;

*таблетки по 1000 мг:* таблетки, вкриті оболонкою білого або майже білого кольору, овальної форми, двоопуклі, 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 у плазмі крові як вихідний рівень глюкози, так і рівень глюкози після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну не спричиняє гіпоглікемічного ефекту.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогеногенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах за рахунок поліпшення захоплення та утилізації периферичної глюкози;
- 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 виявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

У ході клінічних досліджень під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалась стабільною або помірно знижувалась. Окрім дії на глікемію, метформін виявляє сприятливу дію на ліпідний обмін. При прийомі препарату у терапевтичних дозах під час контрольованих, середньо- та довготривалих клінічних досліджень відмічено, що метформін знижує рівні загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів.

#### *Фармакокінетика.*

*Всмоктування.* Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) становить близько 2,5 години. Абсолютна біодоступність 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 фармакокінетика абсорбції метформіну є нелінійною. При застосуванні рекомендованих доз метформіну і режимів дозування стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24-48 годин і становлять менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальні рівні метформіну у плазмі крові ( $C_{max}$ ) не перевищували 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз. При одночасному прийомі 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.* Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижче, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити ймовірно за все представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (Vd) коливається у діапазоні 63276 л.

*Метаболізм.* Метформін виводиться у незмінному вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

*Виведення.* Нирковий кліренс метформіну складає > 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 годин. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно 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 старше 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;

– діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;

– ниркова недостатність помірного (стадія ІІВ) та важкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);

– 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 (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 або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом Метаміп® слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

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

Пацієнтам з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 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 підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) 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.***

*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 Метаміну під контролем рівня глікемії.

*Інгібітори АПФ* можуть знижувати рівень глюкози у крові. За необхідності, слід відкоригувати дозування препарату під час сумісної терапії.

*Діуретичні засоби,* особливо петльові діуретики, можуть підвищувати ризик розвитку лактоацидозу внаслідок можливого зниження функції нирок.

### **Особливості застосування.**

*Лактоацидоз* є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням (високий рівень летальності при відсутності невідкладного лікування), що може виникнути як результат кумуляції метформіну. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів хворих на цукровий діабет із нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок. Необхідно проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення (сильна діарея або блювання), або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У разі виникнення зазначених загострень необхідно тимчасово припинити застосування метформіну.

Слід враховувати інші фактори ризику для уникнення розвитку лактоацидозу: погано контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією (декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда) (див. розділ «Протипоказання»)

Лактоацидоз може проявлятися у вигляді м'язових судом, порушення травлення, болю у животі і тяжкої астенії. Пацієнтам слід негайно повідомити лікаря про виникнення таких реакцій, особливо, якщо раніше пацієнти добре переносили застосування метформіну. У таких випадках необхідно тимчасово припинити застосування метформіну до з'ясування ситуації. Терапію метформіном слід поновлювати після оцінки співвідношення користь/ризик в індивідуальних випадках та оцінки функції нирок.

*Діагностика.* Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного інтервалу і співвідношення лактат/піруват. У випадку розвитку лактоацидозу необхідно негайно госпіталізувати пацієнта (див. розділ «Передозування»). Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку та симптоми лактоацидозу.

*Ниркова недостатність.* Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування препаратом Метамін® необхідно перевіряти кліренс креатиніну (можна оцінити за рівнем креатиніну плазми крові за допомогою формули Кокрофта-Голта) або ШКФ:

– пацієнтам із нормальною функцією нирок - не менше 1 разу на рік;

– пацієнтам із кліренсом креатиніну на нижній межі норми пацієнтам літнього віку – не менше 2-4 разів на рік.

У випадку, коли кліренс креатиніну < 45 мл/хв (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), застосовувати метформін протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку зустрічається часто та протікає безсимптомно. Слід проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У таких випадках також рекомендується перевіряти функцію нирок перед початком лікування метформіном.

*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 застосування рентгеноконтрастних засобів для радіологічних досліджень може спричинити ниркову недостатність, та, як наслідок призвести до кумуляції метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 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 нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Хірургічні втручання.* Необхідно припинити застосування Метаміну за 48 годин до планового хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спинальною або перидуральною анестезією і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування та тільки якщо встановлена нормальна функція нирок.

*Діти.* До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2 типу. Не виявлено дії 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.* Ефективність і безпека застосування метформіну у пацієнтів даного віку 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 та контролювати лабораторні показники. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати показники вуглеводного обміну.

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.

Якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб оскільки препарат містить лактозу.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Неконтрольований діабет під час вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітними жінками, які 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 самців і самиць при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже в три рази перевищували максимальну добову дозу, яка рекомендується для застосування у людини та розраховується, виходячи із площі поверхні тіла.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Монотерапія метформіном не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботу 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 меглітидіни) через ризик розвитку гіпоглікемії.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### ***Дорослі.***

*Моноterapia або комбінована терапия сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.*

Зазвичай початкова доза складає 500 мг або 850 мг (Метамін<sup>®</sup>, таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг або 850 мг) 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.

При лікуванні високими дозами (2000-3000 мг на добу) можливе заміщення кожних 2-х таблеток препарату Метамін<sup>®</sup>, 500 мг, на 1 таблетку препарату Метамін<sup>®</sup>, 1000 мг.

Максимальна рекомендована доза складає 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 терапия 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 Метамін<sup>®</sup> 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

#### ***Діти.***

*Моноterapia або комбінована терапия сумісно з інсуліном.*

Препарат Метамін<sup>®</sup> застосовують дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг препарату Метамін<sup>®</sup> 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 на добу, розподілена на 2-3 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»).

*Пацієнти з нирковою недостатністю.* Метформін можна застосовувати пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, стадія IIIa (кліренс креатиніну 45-59 мл/хв або ШКФ45-59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) лише у разі відсутності інших умов, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу, з наступним коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу. Максимальна доза становить 1000 мг на добу та має бути розділена на 2 прийоми. Слід проводити ретельний моніторинг функції нирок (кожні 3-6 місяців).

Якщо кліренс креатиніну або ШКФ знижується до < 45 мл/хв або 45 мл/хв/1,73 відповідно, необхідно негайно припинити застосування метформіну.

#### ***Діти.***

Препарат Метамін<sup>®</sup> 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. У випадку розвитку лактоацидозу лікування Метаміном необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

### ***Побічні реакції.***

*Метаболічні порушення та порушення з боку харчування:* лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

При тривалому застосуванні препарату у пацієнтів із мегалобластною анемією може знижуватися всмоктування вітаміну В<sub>12</sub>, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В<sub>12</sub>, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

*З боку нервової системи:* порушення смаку.

*З боку травного тракту:* нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і, як правило, спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дози препарату застосовування препарату 2-3 рази на добу під час або після прийому їжі

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення показників функції печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни метформіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* шкірні алергічні реакції, включаючи висипання, еритему, свербіж, кропив'янку.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25°C у сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

Таблетки по 500 мг, по 850 мг: по 10 таблеток у блістері. По 3 або 10 блістерів у картонній упаковці.

Таблетки по 1000 мг: 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.**

Україна, 40030, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.