

Склад

діюча речовина: метформіну гідрохлорид;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

допоміжні речовини: повідон, магнію стеарат, тальк.

Лікарська форма

Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки білого кольору, з гладкою поверхнею, без плям та пошкоджень.

Фармакотерапевтична група

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

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 глюконеогенезу 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 глікогену; 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 годин. Абсолютна біодоступність таблеток 500 мг чи 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 нелінійна. 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. Повідомлялося, що 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 у незначній мірі 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 годин. 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.

Приблизно 20-30 % виводиться з калом у незміненому стані.

Показання

Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із 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.

Зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання

Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якої допоміжної речовини, яка входить до складу препарату.

Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактат-ацидоз, діабетичний кетоацидоз).

Діабетична прекома.

Тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв).

Гострі стани, які протікають із ризиком розвитку порушень функції нирок:

- зневоднення організму;
- тяжкі інфекційні захворювання;
- шок;
- внутрішньосудинне введення рентгенконтрастних засобів, які містять йод (див. розділ «Особливості застосування»).

Захворювання, які можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок.

Печінкова недостатність.

Гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Нерекомендовані комбінації

Одночасний прийом із даназолом може спричинити гіперглікемічну кому. При необхідності лікування даназолом і після припинення його застосування потрібна корекція дози метформіну при контролі рівня глікемії.

Алкоголь. Гостра алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактат-ацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при порушенні функції печінки. При лікуванні метформіном слід уникати вживання алкоголю і прийому лікарських засобів, що містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Внутрішньосудинне застосування йодовмісних рентгеноконтрастних речовин може призводити до ниркової недостатності і, як наслідок, – до акумуляції метформіну та підвищення ризику розвитку лактат-ацидозу.

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 визначення її як стабільної (див. розділ «Особливості застосування»).

Комбінації, що вимагають особливої обережності

Деякі лікарські засоби можуть негативно впливати на функцію нирок, збільшуючи ризик лактат-ацидозу, наприклад нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази II (ЦОГ), інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, особливо петльові діуретики. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або їх застосування у комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

Хлорпромазин при прийомі метформіну у дозі 100 мг на добу підвищує рівень глюкози у крові, знижуючи вивільнення інсуліну. При лікуванні нейролептиками і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози метформіну при контролі рівня глікемії.

Глюкокортикостероїди системної та місцевої дії знижують толерантність до глюкози, підвищують глікемію, іноді спричиняючи кетоз. При лікуванні глюкокортикостероїдами і після припинення їх прийому потрібна корекція дози

метформіну при контролі рівня глікемії.

Діуретики. Одночасний прийом петльових діуретиків може призвести до розвитку молочнокислого ацидозу через можливу функціональну ниркову недостатність. Не слід призначати метформін, якщо кліренс креатиніну в крові менший за 60 мл/хв.

Ін'єкції бета-2-симпатоміметиків підвищують глікемію внаслідок стимуляції бета-2-рецепторів. У цьому випадку потрібен контроль глікемії. При необхідності рекомендується призначати інсулін.

При одночасному застосуванні метформіну з похідними сульфонілсечовини, інсуліном, акарбозою, саліцилатами можливе посилення його гіпоглікемічної дії.

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 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 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 порушеннями 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

Лактат-ацидоз. Виникає у поодиноких випадках, але є небезпечним метаболічним ускладненням (високий рівень летальності при відсутності невідкладного лікування), що найчастіше виникає як наслідок гострого погіршення функції нирок, кардіо-респіраторних захворювань або сепсису. Гостре погіршення функції нирок призводить до кумуляції метформіну, підвищуючи тим самим ризик виникнення лактат-ацидозу.

У випадках зневоднення (сильна діарея або блювання, гарячка або зменшення вживання рідини) необхідно тимчасово припинити застосування метформіну та звернутися до лікаря.

У пацієнтів, 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 лактат-ацидозу 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 лактат-ацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діагностика. Пацієнти та/або особи, які здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактат-ацидозу. Характерними ознаками лактат-ацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астенія та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактат-ацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися за медичною допомогою. До лабораторних маркерів лактат-ацидозу відносять: зниження рівня рН крові ($< 7,35$), збільшення рівня сироваткової концентрації лактату (> 5 ммоль/л), збільшення аніонного проміжку та співвідношення лактат/піруват. У випадку розвитку лактат-ацидозу пацієнта необхідно негайно госпіталізувати (див. розділ «Передозування»).

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, його потрібно тимчасово припинити у разі наявності станів, які змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку виникає часто та зазвичай протікає безсимптомно. Слід проявляти обережність у випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад на початку лікування гіпотензивними засобами або діуретиками та на початку терапії НПЗЗ.

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»).

Застосування контрастних засобів, що містять йод. Внутрішньосудинне введення рентгеноконтрастних йодовмісних засобів може спричинити індуковану контрастом нефропатію та призвести до кумуляції метформіну і, як наслідок, до підвищення ризику розвитку лактат-ацидозу. Прийом метформіну необхідно припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та визначення її як стабільної (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування метформіну на час проведення хірургічних втручань під загальною, спінальною або епідуральною анестезією. Терапію метформіном не слід поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування та після повторної оцінки функції нирок та визначення її як стабільної.

Діти та підлітки. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету II типу. За результатами досліджень тривалістю один рік не було 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. Тільки 15 осіб віком від 10 до 12 років були включені в контрольовані клінічні дослідження, проведені у дітей та підлітків. Хоча ефективність і безпека застосування метформіну у цих дітей не відрізнялися від ефективності і безпеки застосування у дітей старшого віку та підлітків, особлива обережність рекомендується при призначенні дітям віком від 10 до 12 років.

Інші застереження. При застосуванні метформіну гідрохлориду слід дотримуватися дієти та рівномірного розподілу вуглеводів упродовж доби. Пацієнтам з надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватись 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).

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Неконтрольований 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 метформіну гідрохлориду на перебіг вагітності, 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 проникає у грудне молоко. У новонароджених/немовлят, які знаходились на грудному вигодовуванні, 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 та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

Фертильність

Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозі 600 мг/кг/на добу, що майже у 3 рази перевищувала максимальну добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла. Немає детальних даних щодо

впливу метформіну на фертильність у людей.

Спосіб застосування та дози

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ $\geq$ 90 мл/хв). Зазвичай початкова доза становить 500 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 зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

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

У випадку переходу до лікування препаратом Метформін необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного 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 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Діти. Метформін застосовувати дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 мг метформіну 1 раз 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 послабленню побічних ефектів з боку травного тракту.

Максимальна рекомендована доза - 2000 мг на добу, розподілених на 2-3 прийоми.

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»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Перед початком застосування метформіну або метформінвмісних препаратів слід оцінювати ШКФ та, щонайменше, раз на рік під час лікування. У пацієнтів з підвищеним ризиком прогресування погіршення ниркової функції у подальшому та у пацієнтів літнього віку функція нирок має оцінюватись частіше, щонайменше кожні 3-6 місяців (див. таблицю):

ШКФ (мл/хв)	Максимальна добова доза (має бути розділена на 2-3 прийоми), мг	Додаткові вказівки
60-89	3000	У випадку зниження ниркової функції слід розглянути зниження дози
45-59	2000	Фактори, що підвищують ризик виникнення лактатацидозу (див. розділ «Особливості застосування») слід оцінювати до початку застосування метформіну. Початкова доза становить не більше половини від максимальної дози
30-44	1000	
< 30	—	Застосування метформіну протипоказане

Діти

Метформін застосовувати для лікування дітей віком від 10 років.

Передозування

Застосування препарату у дозі 85 г не призводить до гіпоглікемії, але у цьому випадку спостерігався розвиток лактат-ацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричиняти виникнення лактат-ацидозу. Лактат-ацидоз є невідкладним станом, його слід лікувати у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції

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

З боку шлунково-кишкового тракту: розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, відсутність апетиту, діарея, біль у животі. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і зазвичай минають самостійно. 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 вживання їжі.

З боку метаболізму: лактат-ацидоз.

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: порушення смаку.

З боку гепатобіліарної системи: у поодиноких випадках – порушення показників функції печінки або гепатит, які зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: шкірні реакції, включаючи еритему, свербіж, кропив'янку.

Повідомлялося, що при застосуванні метформіну протягом одного року дітям віком від 10 до 16 років побічні реакції були подібні до таких у дорослих.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 15 таблеток у блістері; по 3 блістери у коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

вул. Могильська 80, 31-546 Краків, Польща.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).