

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
09.06.2021 № 1160
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18723/01/01
№ UA/18723/01/02
№ UA/18723/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
08.02.2024 № 214

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Метформін-Тева
(Metformin-Teva)

Склад:

діюча речовина: метформіну гідрохлорид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг, або 1000 мг;

допоміжні речовини: повідон (К-30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, гіпромелоза (Е 464) (2910/5), титану діоксид (Е 171), макрогол 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, овальної форми, з тисненням «93» на одній стороні і «48» на іншій стороні;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 850 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, овальної форми, з тисненням «93» на одній стороні і «49» на іншій стороні;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, овальної форми, з рисками на обох сторонах, тисненням «9» зліва та «3» справа від риски на одній стороні, «72» зліва та «14» справа від риски на іншій стороні.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Метформін є пероральним антидіабетичним лікарським засобом, що належить до класу бігуанідів.

Вплив на цукор крові

Гіпоглікемічний ефект метформіну базується, головним чином, на подоланні резистентності до інсуліну в печінці та м'язах. У присутності інсуліну він знижує як базальний, так і постпрандіальний рівень глюкози в плазмі. Метформін не стимулює секрецію інсуліну, тому не призводить до гіпоглікемії при монотерапії.

Зниження рівня цукру у крові базується на 3 механізмах:

– У печінці. Продукування глюкози в печінці значною мірою відповідає за гіперглікемію у стані натще. Метформін знижує продукування глюкози в печінці, що активізується резистентністю до інсуліну, шляхом пригнічення глікогонеогенезу і глікогенолізу, таким чином одночасно протидіючи гіперглікемічному ефекту глюкагону. За допомогою цього механізму метформін знижує гіперглікемію натще.

– У м'язах. Розлади периферичного поглинання і накопичення глюкози в основному відповідають за постпрандіальну гіперглікемію. Метформін підвищує чутливість клітин до інсуліну, стимулюючи тирозинкіназну активність інсулінових рецепторів, тим самим сприяючи поглинанню глюкози на клітинному рівні. Метформін збільшує пропускну здатність всіх механізмів мембранного транспорту глюкози (GLUT). Цей ефект метформіну особливо помітний при гіперглікемії. Внутрішньоклітинний синтез глікогену збільшується шляхом стимуляції ключового ферменту, глікогенсинтетази. За допомогою цих механізмів метформін знижує постпрандіальну гіперглікемію.

– У кишечнику. Метформін затримує всмоктування глюкози у кишечнику, тим самим знижуючи постпрандіальне глюкозне навантаження.

Вплив на масу тіла

Застосування метформіну під час клінічних досліджень приводило до стабілізації або помірною зниження маси тіла.

Вплив на метаболізм ліпідів та фібриноліз

У людей, незалежно від впливу на цукор крові, метформін має позитивний ефект на метаболізм ліпідів. У контрольованих середньо- або довгострокових клінічних дослідженнях було підтверджено, що метформін у терапевтичних дозах знижує рівень загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Крім того, в деяких дослідженнях було показано, що метформін може підвищувати рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Метформін також має фібринолітичні властивості.

Клінічна ефективність

Цукровий діабет 2-го типу

Проспективне рандомізоване дослідження UKPDS (Британське проспективне дослідження цукрового діабету) встановило довгострокові переваги інтенсивного контролю цукру в крові при діабеті 2-го типу. У пацієнтів з надмірною масою тіла, які отримували метформін (після недостатньої ефективності дієти), відбулося значне зниження відносного ризику пов'язаних із діабетом ускладнень на 32%. У групі метформіну – 29,8 подій/1000 пацієнто-років, у групі, де отримували стандартне лікування (дієту), – 43,3 подій/1000 пацієнто-років, $p=0,002$. У групі, де отримували похідні сульфонілсечовини або інсулін, відносний ризик був знижений на 7% порівняно з групою, де отримували стандартне лікування (40,1 подій/1000 пацієнто-років). У порівнянні з похідними сульфонілсечовини або інсуліном метформін був більш ефективним ($p=0,003$). Крім того, у пацієнтів з надмірною масою тіла і діабетом 2 типу без симптоматики серцевої хвороби при встановленні діагнозу, які отримували метформін, відбулося зниження відносного ризику розвитку інфаркту міокарда (на 39%), летальних наслідків, пов'язаних із інфарктом міокарда (на 50%), загальної смертності (на 36%).

Діти

Безпека та ефективність застосування метформіну у дітей і підлітків були досліджені у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з участю 82 дітей та підлітків віком 10-16 років. Зниження рівня цукру в крові натще склало $-2,4$ ммоль/л ($-42,9$ мг/дл) для метформіну у порівнянні з $+1,2$ ммоль/л ($+21,4$ мг/дл) для групи плацебо ($p<0,001$). Середні значення HbA_{1c} були значно меншими для групи прийому метформіну, ніж для групи плацебо (7,5% у порівнянні з 8,6%, $p<0,001$). Метформін не продемонстрував негативного впливу на масу тіла або ліпідний профіль. Побічні реакції, що спостерігалися у дітей та підлітків, відповідали побічним реакціям у дорослих при лікуванні метформіном.

Цукровий діабет 1 типу

При цукровому діабеті 1 типу є дані щодо застосування метформіну як доповнення до терапії інсуліном. Відповідні контрольовані клінічні дослідження щодо співвідношення користі та ризику не проводилися.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому метформіну, таблеток, вкритих плівковою оболонкою, час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становить 2,5 години, абсорбція завершується через 6 годин. Вважається, що всмоктування відбувається в основному у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Абсолютна біодоступність при застосуванні дози 500 мг або 850 мг становить у здорових добровольців приблизно 50-60%. Після перорального прийому одноразової дози 500-2500 мг спостерігалось менш ніж пропорційне збільшення максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}), можливо, внаслідок насичувального механізму. При звичайному дозуванні та режимі прийому метформіну рівноважні концентрації у плазмі крові досягаються у межах 24-48 годин. Вони зазвичай становлять менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях було встановлено, що C_{max} не перевищувала 4 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується і злегка уповільнюється. Після перорального прийому дози 850 мг із їжею спостерігалось зниження C_{max} на 40%, зменшення AUC на 25% і збільшення T_{max} на 35 хвилин. Клінічна значущість цих змін невідома.

Розподіл

Зв'язування метформіну з білками плазми є незначним. Метформін частково дифундує в еритроцити. Максимальна концентрація в крові є нижчою, ніж максимальна концентрація у плазмі, і досягається приблизно в той самий час. Еритроцити, ймовірно, являють собою вторинну ділянку розподілу.

Середній об'єм розподілу становить 63-276 л.

Невідомо, чи проникає метформін через плацентарний бар'єр та чи потрапляє у грудне молоко. В грудне молоко у щурів проникає його незначна кількість.

Метаболізм

Метформін не метаболізується.

Виведення

Метформін виводиться з організму із сечею у незміненому вигляді. Нирковий кліренс становить >400 мл/хв, й тому є приблизно в 3,5 раза більшим, ніж кліренс креатиніну. Він виводиться переважно шляхом активної каналцевої секреції. Після перорального прийому період напіввиведення з плазми становить приблизно 6,5 години. При проведенні вимірювань у цільній крові період напіввиведення становить близько 17,6 години.

У пацієнтів з нормальною функцією нирок метформін не накопичується в організмі при стандартних дозах (1500-2000 мг).

Кінетика у особливих груп пацієнтів

Порушення функції нирок. У пацієнтів із порушенням функції нирок нирковий кліренс зменшується пропорційно до кліренсу креатиніну, розрахункової ШКФ, а період напіввиведення збільшується, що свідчить про ризик накопичення.

Діти. Фармакокінетичні дані щодо застосування у дітей та підлітків відсутні.

Доклінічні дані з безпеки

Результати доклінічних досліджень, що базуються на дослідженнях фармакологічної безпеки, токсичності при повторному застосуванні, генотоксичності, канцерогенності та репродуктивної токсичності, не вказують на особливі ризики для застосування у людини.

Мутагенність. Результати усіх досліджень (тест Еймса, тест на генні мутації, тест на хромосомні аберації, мікроядерний тест) продемонстрували, що метформін не має мутагенної або кластогенної дії.

Канцерогенність. У гризунів метформін в дозуванні до 900 мг/кг/добу (у щурів) або 1500 мг/кг/добу (у мишей) не чинить канцерогенної дії.

Репродуктивна токсичність. Метформін не впливає на фертильність, не чинить тератогенної дії та не впливає на розвиток потомства.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Метформін-Тева може застосовуватися як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними антидіабетичними засобами або сумісно з інсуліном.

Як доповнення до інсулінової терапії при цукровому діабеті 1 типу, особливо у разі вторинної резистентності до інсуліну, якщо лікування інсуліном не призводить до достатнього контролю рівня цукру в крові.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до метформіну або будь-якої іншої допоміжної речовини, що входить до складу препарату.
- Метаболічний ацидоз (наприклад, лактатацидоз або діабетичний кетоацидоз).
- Діабетична кома та прекома.
- Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну <30 мл/хв, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) <30 мл/хв/1,73 м²).
- Гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, наприклад, зневоднення організму (діарея, повторне блювання), тяжкі інфекційні захворювання, наприклад, сечовивідних шляхів, гарячка, тяжкі стани, пов'язані з гіпоксією (шок, септицемія).
- Внутрішньосудинне введення рентгенконтрастних йодовмісних засобів може спричинити ниркову недостатність та призвести до кумуляції метформіну і, як наслідок, до розвитку лактатацидозу. Прийом метформіну необхідно припинити за 48 годин до проведення такого дослідження, якщо кліренс креатиніну становить <60 мл/хв, рШКФ – <60 мл/хв/1,73 м². Лікування метформіном можна поновлювати лише у випадку, якщо після оцінки функції нирок через 48 годин після проведення дослідження із використанням контрастної речовини не виявлено подальшого погіршення стану (див. розділ «Особливості застосування»).
- Захворювання (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби), які можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, сепсис або шок. В цих ситуаціях підвищується ризик розвитку лактатацидозу.
- Печінкова недостатність.
- Гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з препаратом Метформін-Тева зазначених нижче лікарських засобів, а також у разі відміни цих лікарських засобів в період лікування препаратом Метформін-Тева необхідно ретельно контролювати рівень цукру в крові. Пацієнтів слід проінформувати відповідним чином. У разі потреби відкоригувати дозу антидіабетичного засобу при супутньому лікуванні.

Взаємодії, що впливають на дію метформіну

Ослаблення цукрознижувального ефекту

Глюкокортикоїди (системної та місцевої дії), β_2 -симпатоміметики, діуретики, фенотіазини (наприклад, хлорпромазин), гормони щитовидної залози, естрогени, пероральні контрацептиви, гормонозамісні препарати, фенітоїн, нікотинова кислота, блокатори кальцієвих каналів, ізоніазид та тетракозактид можуть підвищувати рівень цукру в крові.

Посилення цукрознижувального ефекту

Фуросемід підвищує концентрацію метформіну в плазмі крові (C_{\max} на 22%, AUC на 15%) без суттєвих змін ниркового кліренсу.

Ніфедипін підвищує концентрацію метформіну в плазмі крові (C_{\max} на 20%, AUC на 9-20%) внаслідок підвищення абсорбції метформіну.

Циметидин підвищує C_{\max} метформіну на 60% та AUC на 40%. Період напіввиведення метформіну не змінюється. Інші лікарські засоби (амілорид, дигоксин, морфін, прокаїнамід,

хінідин, хінін, ранітидин, триамтерен, триметоприм або ванкоміцин), що виводяться шляхом активної ниркової тубулярної секреції, потенційно можуть взаємодіяти з метформіном. Тому пацієнти, які приймають такі препарати, повинні знаходитись під ретельним наглядом при лікуванні метформіном.

Так само блокатори β -рецепторів можуть знижувати рівень цукру в крові, при цьому кардіоселективні (β_1 -селективні) β -блокатори демонструють такі взаємодії значно меншою мірою, ніж некардіоселективні.

Одночасне застосування інгібіторів MAO та пероральних антидіабетичних засобів може підвищувати толерантність до глюкози та посилювати гіпоглікемічний ефект.

При одночасному застосуванні з алкоголем цукрознижувальний ефект метформіну може посилюватись аж до гіпоглікемічної коми.

Посилення або ослаблення цукрознижувального ефекту метформіну

H_2 -антагоністи, клонідин та резерпін можуть посилювати або ослаблювати дію метформіну.

При одночасному застосуванні хінолонів та метформіну спостерігались розлади контролю рівня цукру в крові (включно з гіпер- та гіпоглікемією).

Взаємодії, що посилюють побічні ефекти метформіну

Діуретики: внаслідок порушення функції нирок, зумовленого діуретиками (особливо петльовими діуретиками), може виникати лактатацидоз.

Крім того, діуретики підвищують рівень цукру в крові.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби: щодо взаємодії з йодовмісними рентгеноконтрастними засобами та небезпеки розвитку зумовленого ними лактатацидозу див. розділ «Особливості застосування».

Посилення або ослаблення цукрознижувального ефекту метформіну

Метформін є субстратом транспортерів органічних катіонів OAT1 та OAT2.

Одночасне застосування метформіну з:

- субстратами/інгібіторами OAT1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність;
- індукторами OAT1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність;
- субстратами/інгібіторами OAT2 (такими як циметидин, долутегравір, кризотиніб, олапариб, даклатасвір, вандетаніб) може знизити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням його концентрації в плазмі крові.

Тому необхідно виявляти обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, за необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок.

Алкоголь: метформін асоціюється з підвищеним ризиком розвитку лактатацидозу у разі гострої алкогольної інтоксикації, особливо при голодуванні, недоїданні або порушенні функції печінки.

Взаємодії, що впливають на дію інших речовин

Метформін знижує концентрацію фуросеміду у плазмі (C_{max} – на 33%, AUC – на 12%) і скорочує кінцевий період напіввиведення на 32%, не змінюючи нирковий кліренс фуросеміду.

Ефект фенпрокумону може зменшуватись, оскільки його виведення прискорюється метформіном.

Дослідження взаємодії з глібенкламідом, ніфедипіном, ібупрофеном і пропранололом не виявили клінічно значущого впливу на фармакокінетичні параметри цих речовин.

Інші взаємодії

Виявлення ознак гіпоглікемії може ускладнюватись під впливом симпатолітиків (наприклад, β -блокаторів, клонідину, гуанетидину, резерпіну).

Особливості застосування.

Лактатацидоз

Лактатацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням. Факторами ризику виникнення лактатацидозу є недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, тяжкі інфекції, печінкова недостатність і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, наприклад, декомпенсована серцева

недостатність або гострий інфаркт міокарда. З обережністю слід застосовувати метформін з лікарськими засобами, які можуть спричинити лактатацидоз, наприклад, з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази.

Ризик розвитку лактатацидозу підвищується зі ступенем ниркової дисфункції та віком пацієнта. При лікуванні метформіном необхідно регулярно перевіряти функцію нирок. Ретельний моніторинг особливо необхідний пацієнтам літнього віку. Лактатацидоз може виникати внаслідок кумуляції метформіну. В більшості відомих випадків розвитку лактатацидозу, що виникав при застосуванні метформіну, страждають пацієнти з гострою нирковою недостатністю або гострим погіршенням функції нирок. Особлива обережність необхідна в ситуаціях, коли функція нирок може гостро погіршитися, наприклад, у разі зневоднення (тяжка діарея або повторне блювання), на початку лікування антигіпертензивними засобами, діуретиками або нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), що може призвести до гострого погіршення функції нирок. У разі появи описаних вище гострих симптомів необхідно одразу припинити лікування метформіном. Наступні неспецифічні симптоми можуть бути ознаками лактатацидозу: м'язові судоми, шлунково-кишкові розлади (наприклад, біль у животі), тяжка астенія.

Діагностика

Лактатацидоз характеризується ацидотичною задишкою, болем у животі, гіпотермією, у подальшому можливий розвиток коми. Симптоми можна виявити на основі таких лабораторних даних: зниження рівня рН крові (<7,35), рівень лактату у плазмі >5 ммоль/л, збільшення аніонного проміжку та співвідношення лактат/піруват.

При підозрі на лактатацидоз пацієнта необхідно негайно госпіталізувати. Найефективнішим методом для виведення з організму як лактату, так і метформіну є гемодіаліз (див. розділ «Передозування»).

Пацієнтам слід рекомендувати уникати надмірного вживання алкоголю, гострого або хронічного, оскільки алкоголь посилює вплив метформіну на метаболізм лактату.

Лікар повинен проінформувати пацієнта про ризик та симптоми лактатацидозу. Крім того, необхідно проінструктувати пацієнтів щодо негайного припинення прийому метформіну та звернення за медичною допомогою. Лікування метформіном необхідно припинити, поки ситуація не з'ясується. Перед відновленням лікування метформіном необхідно оцінити індивідуальне співвідношення користь/ризик і функцію нирок.

Функція нирок

Застосування метформіну протипоказане при кліренсі креатиніну <30 мл/хв, рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² (див. розділ «Протипоказання»).

При помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 30-59 мл/хв, рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²) метформін можна застосовувати лише за відсутності інших факторів, що підвищують ризик виникнення лактатацидозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози. Особливі вказівки щодо дозування»).

Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком та під час лікування необхідно регулярно перевіряти кліренс креатиніну, рШКФ:

- принаймні 1 раз на рік у пацієнтів з нормальною функцією нирок;
- принаймні кожні 3-6 місяців у пацієнтів з кліренсом креатиніну, рШКФ на нижній межі норми - 45-59 мл/хв, а також у пацієнтів літнього віку;
- принаймні кожні 3 місяці у пацієнтів з кліренсом креатиніну 30-44 мл/хв, рШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м².

Інтенсивний контроль та особлива обережність необхідні у клінічних ситуаціях, коли функція нирок може гостро погіршитись через фактори, що сприяють розвитку цих порушень, або застосування супутньої медикаментозної терапії, наприклад, у разі зневоднення організму (тяжка діарея або тривале блювання) або на початку лікування лікарськими засобами, що можуть призвести до гострого погіршення функції нирок (наприклад, діуретики, антигіпертензивні засоби або НПЗЗ).

У разі описаних вище гострих скарг лікування метформіном необхідно тимчасово негайно припинити.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби

62

Внутрішньосудинне введення рентгеноконтрастних йодовмісних засобів може спричинити ниркову недостатність. Оскільки це може призвести до кумуляції метформіну та до розвитку лактатацидозу, прийом метформіну необхідно припинити за 48 годин до проведення такого дослідження, якщо кліренс креатиніну становить <60 мл/хв, а рШКФ – <60 мл/хв/1,73 м². Лікування метформіном можна поновити лише у разі, якщо оцінка функції нирок через 48 годин після дослідження із використанням контрастної речовини не виявила подальшого погіршення.

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 функцій серця та нирок. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та декомпensoваною серцевою недостатністю.

Хірургічні втручання

Необхідно припинити застосування метформіну за 48 годин до проведення запланованих операцій під загальною, спінальною або епідуральною анестезією. Терапію метформіном можна поновлювати не раніше ніж через 48 годин після проведення операції та лише після відновлення перорального харчування і після того, як перевірка функції нирок не виявила подальшого погіршення стану.

Інші застережні заходи

- Усім пацієнтам необхідно дотримуватися дієти з рівномірним розподілом вуглеводів упродовж дня. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід дотримуватися низькокалорійної дієти з низьким вмістом жирів.
- Необхідно регулярно проводити лабораторні тести, що зазвичай проводять для контролю цукрового діабету, та за потреби коригувати дозу.
- При тривалому лікуванні метформіном може знижуватися рівень вітаміну В₁₂ у крові (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик дефіциту вітаміну В₁₂ підвищується зі збільшенням дози метформіну та тривалості лікування. Рекомендується проводити регулярний контроль (наприклад, 1 раз на рік) рівня вітаміну В₁₂ у сироватці крові, особливо у пацієнтів з анемією або периферичною нейропатією.
- При оперативних втручаннях або інших причинах декомпенсації цукрового діабету слід розглянути можливість застосування інсуліну.
- Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії. Однак слід бути обережним при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном, похідними сульфонілсечовини або іншими гіпоглікемічними засобами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Недостатній контроль діабету (гестаційного або постійного діабету 2-го типу) у період вагітності підвищує ризик гестаційної гіпертензії та преєклампсії, а також вроджених вад розвитку, збільшує перинатальну летальність.

Дослідження на тваринах не показали репродуктивної токсичності метформіну (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Великий клінічний досвід застосування метформіну у вагітних (кілька тисяч перебігів вагітності) не вказує на негативне завершення вагітності, підвищений ризик виникнення аномалій розвитку або фетальну/неонатальну токсичність речовини. Вплив метформіну в період внутрішньоутробного розвитку (особливо у II та III триместрі) може спричинити зниження маси тіла при народженні («малий для гестаційного віку»). Оцінка значущості цього ефекту та його перебігу для розвитку дітей повністю не з'ясована. До досягнення 4-річного віку не відмічалось негативного впливу на руховий і соціальний розвиток.

За наявності відповідних клінічних показань можна розглянути можливість застосування метформіну вагітним або жінкам, які планують завагітніти. Необхідно ретельно спостерігати за розвитком плоду, щоб запобігти зниженню маси тіла при народженні. У разі виявлення факторів ризику зниження маси тіла при народженні (наприклад, затримка

внутрішньоутробного розвитку, куріння, тяжка ниркова недостатність, низький індекс маси тіла), лікування слід припинити або не розпочинати лікування метформіном.

Період годування груддю

Метформін проникає у грудне молоко. Наявні обмежені дані не виключають теоретичний ризик розвитку гіпоглікемії у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Рішення щодо припинення застосування метформіну або годування груддю необхідно приймати із урахуванням користі препарату для матері та потенційного ризику для дитини.

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

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, і тому не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Пацієнтам слід бути уважними щодо симптомів зниження рівня цукру в крові та його впливу на концентрацію при застосуванні метформіну у комбінації з іншими антидіабетичними засобами.

Спосіб застосування та дози.

Загальні вказівки щодо дозування

На початку лікування слід ретельно контролювати рівень цукру в крові. Дозу підбирають для кожного пацієнта індивідуально відповідно до показників метаболізму (цукор крові, HbA_{1c}). Рекомендується розпочинати лікування з найнижчої дози та поступово підвищувати її в залежності від рівня цукру в крові.

Для запобігання розвитку побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) або зменшення їх проявів добову дозу метформіну слід розподілити на 2-3 прийоми та приймати під час або після прийому їжі. Поступове збільшення дози на початку лікування сприяє зменшенню побічних реакцій з боку ШКТ.

При застосуванні цього лікарського засобу слід продовжувати дотримуватись режиму фізичної активності та низькокалорійної дієти з низьким вмістом цукру.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Метформін-Тева, 1000 мг, можна розділяти за розподільчою рискою лише для полегшення прийому, а не для поділу на менші дози.

Звичайне дозування

Цукровий діабет 2 типу

Монотерапія

Лікування слід розпочинати з 500-1000 мг метформіну на добу. В залежності від показників рівня цукру в крові дозу можна поступово підвищувати кожні 5-7 днів на 500 мг до досягнення оптимального контролю рівня цукру в крові (максимальна добова доза – 3000 мг). Середня підтримуюча доза становить 1500-2000 мг на добу, при цьому оптимальною вважається добова доза, що становить 2000 мг. У разі застосування більших доз добову дозу слід розподілити на 3 прийоми (вранці, вдень та ввечері).

При коригуванні початкової дози слід вимірювати рівень глюкози в крові натще для визначення ефективності лікування. Терапевтична мета полягає у зниженні показників рівня цукру в крові натще та глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) до нормальних значень. Останній показник слід перевіряти кожні 3 місяці.

У разі переходу з іншого перорального антидіабетичного засобу зазвичай необхідності в перехідному періоді немає. Якщо до цього проводилося лікування із застосуванням препарату сульфонілсечовини з довгим періодом напіввиведення, слід ретельно спостерігати за пацієнтом, оскільки в цьому випадку може розвинути гіпоглікемія.

Комбінована терапія сумісно з іншими пероральними антидіабетичними засобами

Як і у разі монотерапії, необхідну дозу метформіну слід визначати шляхом індивідуального титрування відповідно до рівня цукру в крові або глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) із урахуванням переносимості лікарського засобу. На початку комбінованої терапії рекомендується ретельно контролювати рівень цукру в крові.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном

62

Для досягнення кращого контролю рівня цукру у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Додатково до метформіну (із дотриманням його дози) можна застосовувати вечірню дозу інсуліну (наприклад, інсулін середньої тривалості дії) у разі недостатнього контролю рівня цукру у крові.

Цукровий діабет 1 типу

На початку комбінованого лікування слід ретельно контролювати рівень цукру в крові. При застосуванні метформіну при цукровому діабеті 1 типу його призначають у стандартній початковій дозі 500-1000 мг, поки існує потреба в інсуліні нижче 40 одиниць на добу. При цьому дозу інсуліну зменшують кожні 2 дні на 2-4 одиниці. Якщо потреба в інсуліні становить більше 40 одиниць на добу, комбіноване лікування рекомендується починати в умовах стаціонару. В перший день дозу інсуліну знижують на 30-50%, подальше поступове зниження інсуліну відбувається відповідно до результатів лабораторних досліджень.

Особливі вказівки щодо дозування

Пацієнти з порушенням функції нирок

При помірному порушенні функції нирок (кліренс креатиніну 30-59 мл/хв, рШКФ 30-59 мл/хв/1,73 м²) метформін можна застосовувати лише за відсутності інших факторів, які підвищують ризик виникнення лактатацидозу, а також із урахуванням такого коригування дози: лікування слід розпочинати з 500 мг або 850 мг метформіну на добу; максимальна добова доза становить 1000 мг, розподілена на 2 прийоми.

– Кліренс креатиніну 45-59 мл/хв, рШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м²: ниркову функцію (кліренс креатиніну, рШКФ) необхідно регулярно перевіряти (кожні 3-6 місяців).

– Кліренс креатиніну 30-44 мл/хв, рШКФ 30-44 мл/хв/1,73 м²: ниркову функцію (кліренс креатиніну, рШКФ) необхідно регулярно перевіряти, щонайменше кожні 3 місяці.

Якщо кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв, рШКФ нижче 30 мл/хв/1,73 м², лікування метформіном слід негайно припинити (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Оскільки у пацієнтів літнього віку може бути знижена функція нирок, дозу метформіну необхідно підбирати з обережністю з урахуванням показників функції нирок. Необхідно регулярно перевіряти функцію нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Проводили дослідження застосування метформіну дітям віком від 10 років. Досвід застосування є лише для доз до 2000 мг на добу та тривалістю лікування до 4 місяців. Метформін-Тева не застосовувати дітям віком до 10 років. Звичайна початкова доза становить 500 мг або 850 мг. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг, розподілена на 2-3 прийоми.

Передозування.

Гіпоглікемія не спостерігалась навіть після надзвичайно високих доз метформіну (до 85 г), однак за таких обставин виникав лактатацидоз. Лактатацидоз є невідкладним станом і його слід лікувати у стаціонарі (див. розділ «Особливості застосування»). Лактат і метформін виводяться при гемодіалізі.

Побічні реакції.

Нижче наведені побічні реакції, що можуть виникати після прийому метформіну. Вид та ступінь тяжкості побічних реакцій у дітей та підлітків (10-16 років) подібні до таких у дорослих. Найчастішими побічними реакціями є розлади з боку ШКТ (див. нижче). За частотою побічні реакції розподілені таким чином: дуже часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); рідко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); дуже рідко ($< 0,01\%$).

З боку крові та лімфатичної системи

Часто: дефіцит вітаміну В₁₂. У пацієнтів з мегалобластною анемією рекомендується враховувати таку етіологію (див. розділ «Особливості застосування»).

Поодинокі випадки лейкопенії, тромбоцитопенії та гемолітичної анемії.

З боку метаболізму

62
Дуже рідко: лактатацидоз (частота – 3-5 випадків на 100000 пацієнто-років, див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи

Часто: порушення смаку (3%).

З боку шлунково-кишкового тракту

Дуже часто: шлунково-кишкові розлади (5-15%), такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту.

Ці симптоми зазвичай виникають на початку лікування і у більшості випадків минають самостійно.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Дуже рідко: порушення показників функції печінки, наприклад, підвищення рівня трансаміназ або гепатит (зникають після відміни метформіну).

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже рідко: шкірні реакції, такі як еритема, свербіж, кропив'янка.

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг. По 15 таблеток у блистері, по 2 або 4 блистери у коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 850 мг. По 15 таблеток у блистері, по 2 або по 6 блистерів у коробці.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг. По 10 таблеток у блистері, по 6 або по 12 блистерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

Тева Чех Індастріз с.р.о.

Мікро Лабс Лімітед.

АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.

вул. Остравска 305/29, Комаров, 747 70 Опава, Чеська Республіка.

Ділянка № S.155 – S.159 і N1, Верна Індастріал Естеїт, Фаза III та Фаза IV, Верна, Сальсетте, ІН-403 722, Індія.

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.

Дата останнього перегляду.