

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### Метформін САНДОЗ® (Metformin SANDOZ®)

#### **Склад:**

діюча речовина: metformin;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), коповідон Va64, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкове покриття: опадри білий ОУ-L-28900, який складається з лактози моногідрату, гіпромелози (гідроксипропілметилцелюлози), титану діоксиду (Е 171), макроголу 4000.

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

#### **Фармакотерапевтична група.**

Пероральні гіпоглікемізуючі засоби. Бігуаніди. Код АТС А10В А02.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) у дорослих при неефективності дієтотерапії (особливо у хворих, які страждають на ожиріння).

Цукровий діабет I типу у комбінації з інсуліном.

##### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома, порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв.), гострі захворювання, що перебігають з ризиком розвитку порушень функції нирок (дегідратація (при діареї, блюванні), пропасниця, тяжкі інфекційні захворювання, стани гіпоксії (шок, сепсис, ниркові інфекції, бронхолегеневі захворювання), значні клінічні прояви гострих і хронічних захворювань, що можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії (серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда тощо), тяжкі хірургічні операції і травми (коли доцільне проведення інсулінотерапії), порушення функції печінки, хронічний алкоголізм, гостре отруєння алкоголем, лактатацидоз (у тому числі в анамнезі), застосування не менше 2-х днів до і протягом 2-х днів після проведення радіоізотопних або рентгенологічних досліджень з введенням йодвмісної контрастної речовини, дотримання гіпокалорійної дієти (менше 1000 кал/добу). Період вагітності та годування груддю.

Не рекомендується застосовувати препарат особам віком старше 60 років, які виконують важку фізичну роботу, що пов'язано з підвищеним ризиком розвитку лактатацидозу.

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

Доза препарату встановлює лікар індивідуально залежно від рівня глюкози у крові.

Початкова доза для дорослих становить 500-1000 мг на добу. Через 10-15 днів дозу препарату можна поступово підвищити залежно від рівня цукру у крові. Підтримуюча доза препарату зазвичай становить 1500-2000 мг на добу. Максимальна доза – 3000 мг. Для зменшення побічних явищ з боку травного тракту добу дозу слід розподілити на 2-3 прийоми.

Таблетки слід приймати не розжовуючи під час або після їди.

Тривалість лікування визначає лікар залежно від тяжкості та перебігу захворювання.

##### **Комбінація з інсуліном**

Для досягнення кращого контролю рівня цукру в крові метформін і інсулін можна комбінувати.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Метформін призначають у звичайній дозі – 1 таблетка по 500 мг 2-3 рази на добу, а доза інсуліну залежить від встановлених значень рівня цукру в крові.

*Пацієнти літнього віку*

У пацієнтів літнього віку доза метформіну залежить від функціонального стану нирок, який потребує регулярної оцінки.

Для полегшення прийому таблеток по 850 мг їх можна розподілити на 2 частини, але обидві половинки слід прийняти безпосередньо одну за іншою.

Для розподілу таблетки її слід покласти на тверду поверхню опуклою стороною догори і натиснути одночасно на обидві частини, праворуч і ліворуч від серпоподібної насічки.

**Побічні реакції.**

Частота побічних реакцій: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10\ 000$ ) і окремі випадки.

*З боку травного тракту:* дуже поширені – нудота, блювання, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі; поширені – порушення смаку, металевий присмак у роті. Ці симптоми виникають особливо часто на початку лікування і, як правило, зникають самостійно. Дані симптоми зменшуються при призначенні антацидів, похідних атропіну або спазмолітиків. Для того, щоб уникнути розвитку цих побічних ефектів, рекомендується призначати препарат під час або наприкінці прийому їжі 2 - 3 рази на день. Якщо диспепсичні симптоми постійні, лікування метформіном слід припинити.

*З боку обміну речовин:* рідко поширені – при тривалому лікуванні – гіповітаміноз В<sub>12</sub> (порушення всмоктування). Це слід враховувати пацієнтам із мегалобластною анемією; дуже рідко поширені – лактатацидоз (потребує відміни лікування).

*Гепатобілярні порушення:* окремі повідомлення – порушення функції печінки або гепатит, які проходять після відміни метформіну.

*З боку системи кровотворення:* в окремих випадках – мегалобластна анемія.

*З боку шкіри:* дуже рідко поширені – еритема, свербіж, кропив'янка, висипання.

*Інші:* порушення смаку.

**Передозування.** При застосуванні метформіну у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось, навіть якщо в цих умовах розвивався лактатацидоз. Ранніми симптомами лактатацидозу є нудота, блювання, діарея, підвищення температури тіла, біль у животі, біль у м'язах, у подальшому можуть відзначатися прискорення дихання, запаморочення, порушення свідомості і розвиток коми. *Лікування:* при перших ознаках лактатацидозу лікування метформіном необхідно припинити, хворого терміново госпіталізувати і, визначивши концентрацію лактату, уточнити діагноз. Найефективнішим методом видалення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз. Терапія симптоматична.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат не застосовують під час вагітності та у період годування груддю. Під час лікування метформіном годування груддю слід припинити.

**Діти.** Препарат не застосовують дітям.

**Особливості застосування.** Лактатацидоз є рідкісним і тяжким метаболічним ускладненням, спричиненим акумуляцією метформіну. Випадки виникнення лактатацидозу мають місце загалом у хворих на цукровий діабет, пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які приймали метформін. Ступінь прояву лактатацидозу можна і необхідно знижувати, враховуючи такі фактори ризику як неконтрольований діабет, кетонемія, голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність і стани, пов'язані з гіпоксією.

Лактатацидоз характеризується ацидотичною задишкою із подальшим зниженням температури тіла і комою. До діагностичних показників належать низьке значення рН крові, рівень лактату у плазмі крові понад 5 ммоль/л, підвищення співвідношення лактат/піруват. При перших ознаках молочнокислого ацидозу необхідно негайно припинити прийом метформіну і звернутися до лікаря.

Оскільки метформін виводиться нирками, необхідно визначити рівень креатиніну сироватки крові до

початку лікування і контролювати його з регулярними інтервалами:

- не менше 1 разу на рік пацієнтам із нормальною функцією нирок;
- не менше 2-4 разів на рік пацієнтам із рівнем креатиніну сироватки крові, вищим за норму, а також пацієнтам літнього віку.

Найчастіше зниження функції нирок спостерігається у пацієнтів літнього віку.

Особлива обережність рекомендується при можливому порушенні функції нирок (наприклад, на початку терапії антигіпертензивними засобами або діуретиками, під час терапії нестероїдними протизапальними препаратами).

За 48 годин до і протягом 48 годин після проведення радіоізотопних або рентгенологічних досліджень з введенням йодвмісної контрастної речовини слід припинити прийом метформіну.

Застосування метформіну необхідно припинити за 48 годин до проведення хірургічного втручання із загальною анестезією. Терапію можна продовжити не раніше ніж через 48 годин після операції.

Несумісний з алкоголем.

Під час лікування метформіном пацієнти мають дотримуватися дієти. Пацієнтам із надлишковою масою тіла слід дотримуватися низькокалорійної дієти.

Пацієнтам, хворим на цукровий діабет, слід регулярно контролювати рівень цукру у крові.

Метформін не призводить до гіпоглікемії, хоча у комбінації з інсуліном або похідними сульфонілсечовини рекомендується обережність.

Плівкове покриття таблеток містить лактозу, тому препарат не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Монотерапія метформіном не призводить до виникнення гіпоглікемії і тому не впливає на здатність керувати транспортними засобами та іншими механізмами. Однак пацієнтів слід проінформувати про ризик виникнення гіпоглікемії при застосуванні метформіну у комбінації з іншими протидіабетичними препаратами (інсулін, похідні сульфонілсечовини, репаглілід).

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Не рекомендований одночасний прийом даназолу для уникнення гіперглікемічної дії останнього. При необхідності лікування даназолом і після припинення прийому останнього потрібна корекція дози метформіну під контролем рівня глікемії.

Вживання алкоголю підвищує ризик розвитку лактатацидозу під час гострої алкогольної інтоксикації, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. Під час прийому препарату слід уникати вживання алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

**Комбінації, що потребують особливої обережності:**

*хлорпромазин:* при прийомі у великих дозах (100 мг на добу) підвищує глікемію, знижуючи вивільнення інсуліну. При лікуванні нейролептиками і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози метформіну під контролем рівня глікемії;

*антагоністи бета-2-адренорецепторів, інгібітори АПФ, інгібітори MAO, нестероїдні протизапальні засоби, похідні клофібрату, окситетрациклін, циклофосфамід та його похідні* можуть посилювати гіпоглікемічну дію метформіну;

*комбіновані естроген-гестагенні препарати, адреналін та інші симпатоміметики, глюкагон, гормони щитовидної залози, фенотіазини, тіазидні діуретики, похідні нікотинової кислоти* зменшують гіпоглікемічну дію метформіну;

*глюкокортикостероїди (ГКС)* системної та місцевої дії знижують толерантність до глюкози, підвищують глікемію, іноді викликаючи кетоз. При лікуванні ГКС і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози метформіну під контролем рівня глікемії;

*циметидин* уповільнює виведення метформіну та підвищує ризик розвитку лактатацидозу;

*діуретики:* одночасний прийом петльових діуретиків може призвести до розвитку лактатацидозу через можливу ниркову недостатність. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у крові перевищує 135 мкмоль/л у чоловіків і 110 мкмоль/л у жінок;

*Йодвмісні рентгеноконтрастні речовини:* радіологічні дослідження із застосуванням рентгеноконтрастних речовин можуть викликати розвиток молочнокислого ацидозу у хворих на цукровий діабет на фоні функціональної ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).

*Призначення у вигляді ін'єкцій бета-2 симпатоміметиків:* підвищують глікемію внаслідок стимуляції бета-2-рецепторів. У цьому випадку потрібен контроль глікемії. При необхідності рекомендується призначення інсуліну.

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Метформін належить до протидіабетичних препаратів із групи бігуанідів. Механізм дії пов'язаний зі спроможністю препарату пригнічувати глюконеогенез. Метформін підвищує чутливість периферичних рецепторів до інсуліну та стимулює засвоєння глюкози клітинами м'язів. Здатний знижувати як базовий рівень цукру у крові, так і його рівень після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і тому не призводить до розвитку гіпоглікемії. На відміну від сульфонілсечовини, метформін не спричиняє гіпоглікемічного ефекту у здорових осіб.

Метформін спричиняє значне зменшення маси тіла у хворих на цукровий діабет, які страждають на ожиріння. Знижує апетит, посилює анаеробний гліколіз, затримує всмоктування вуглеводів у кишковокишковому тракту. Спричиняє позитивний ефект на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

*Фармакокінетика.* Після перорального застосування метформіну максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 2,5 години. Метформін абсорбується зі шлунково-кишкового тракту майже повністю, у фекаліях виявляється 20-30 % дози. Абсолютна біодоступність метформіну становить приблизно 50-60 % у здорових осіб.

При рекомендованих дозах і звичайному інтервалі дозування рівноважні концентрації у плазмі крові досягаються за 24-48 годин і становлять менше 1 мкг/мл.  $C_{max}$  не перевищувала 4 мкг/мл навіть після застосування максимальних доз метформіну. Вживання їжі знижує і уповільнює всмоктування метформіну. Зв'язування з білками плазми крові незначне.

Метформін виводиться у незміненому вигляді з сечею, метаболіти дотепер не ідентифіковані. Нирковий кліренс метформіну становить близько 400 мл/хв, що свідчить про активну канальцеву секрецію. Період напіввиведення становить приблизно 9-12 годин. При порушеннях функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, тому період напіввиведення пролонгується, а концентрація метформіну у плазмі крові підвищується.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

##### **Основні фізико-хімічні властивості:**

*таблетки по 500 мг:* білі довгасті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рисками з обох боків і маркуванням «М 500» з одного боку таблетки;

*таблетки по 850 мг:* білі довгасті вкриті плівковою оболонкою таблетки з гладкою поверхнею; з одного боку – опуклі, із серпоподібною насічкою і маркуванням «М 850»; з іншого – з рискою і поверхнею, обробленою за типом «snap tab» (з додатковою лінією розламу посередині).

**Термін придатності.** 5 років.

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

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 (3×10) або 12 (12×10) блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Сандоз.

**Місцезнаходження.** Д-39179 Барлебен, Отто-вон-Гюріке-Аллес, 1, Німеччина; або:

**Виробник.** Лек С.А., Польща, підприємство компанії Сандоз.

**Місцезнаходження.** 02-672 Варшава, вул. Доманієвська, 50С, Польща,