

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения препарата
МЕТАМИН®SR
(METAMIN®SR)

Состав:

действующее вещество: metformin;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, этилцеллюлоза, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Лекарственная форма. Таблетки пролонгированного действия.

Фармакотерапевтическая группа.

Пероральные гипогликемизирующие средства. Бигуаниды. Код АТС А10В А02.

Клинические характеристики.

Показания.

Сахарный диабет II типа (инсулинонезависимый) у взрослых при неэффективности диетотерапии (особенно у больных, которые страдают от ожирения) как монотерапия или в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами или совместно с инсулином.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата. Диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, нарушение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин), острые заболевания, которые протекают с риском развития нарушений функции почек, дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания, состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания), значительные клинические проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда и т. п.), тяжелые хирургические операции и травмы (когда целесообразно проведение инсулинотерапии), нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, лактатацидоз (в том числе в анамнезе), применение не меньше 2-х дней до и на протяжении 2-х дней после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества, соблюдение гипокалорийной диеты (меньше 1000 кал/сутки).

Не рекомендуется применять препарат лицам старше 60 лет, которые выполняют тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития лактатацидоза.

Способ применения и дозы.

Дозу препарата устанавливает врач индивидуально в зависимости от уровня глюкозы в крови.

Препарат применяют как монотерапию или в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами, или совместно с инсулином.

Монотерапия и комбинированная терапия совместно с другими пероральными противодиабетическими средствами.

Обычная начальная доза – 1 таблетка 1 раз в сутки во время приема пищи.

Через 10–15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови. Медленное увеличение дозы содействует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза – 4 таблетки в сутки.

Увеличивать дозу необходимо на 500 мг каждую неделю, максимально до 2000 мг. Для пациентов, которые уже лечились метформином, начальная доза препарата Метамин®SR с

продолжительным высвобождением должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с быстрым высвобождением.

Если необходимый уровень гликемии не может быть достигнут при максимальной дозе, которая принимается 1 раз в сутки, эта доза может быть разделена на 2 приема в сутки: 1 прием – утром и 1 прием – вечером, во время приема пищи.

При переходе на препарат Метамин®SR с продолжительным высвобождением необходимо прекратить прием другого противодиабетического средства и начать прием препарата Метамин®SR в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином.

Для достижения лучшего контроля уровня глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Метамин®SR с продолжительным высвобождением составляет 1 таблетку 1 раз в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают согласно результатам измерения уровня глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста возможно ухудшение функции почек, поэтому дозу метформина необходимо подбирать согласно оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно (см. раздел «Особенности применения»).

Побочные реакции.

Частота побочных реакций: очень распространенные ($\geq 1/10$), распространенные ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нераспространенные ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко распространенные ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко распространенные ($< 1/10\ 000$), включая частные случаи.

Со стороны пищеварительного тракта: очень распространенные – тошнота, рвота, отсутствие аппетита, метеоризм, диарея, боль в животе; распространенные – металлический привкус во рту. Эти симптомы возникают особенно часто в начале лечения и, как правило, исчезают самостоятельно. Данные симптомы уменьшаются при назначении антацидов, производных атропина или спазмолитиков. Во избежание развития этих побочных эффектов, рекомендуется назначать препарат во время или в конце приема пищи 2–3 раза в день. Если диспепсические симптомы постоянные, лечение метформином необходимо прекратить.

Со стороны обмена веществ: редко распространенные – при продолжительном лечении – гиповитаминоз В₁₂ (нарушение всасывания), что следует учитывать пациентам с мегалобластной анемией; очень редко распространенные – лактатацидоз (требует отмены препарата).

Гепатобилиарные нарушения: в отдельных случаях – нарушение функции печени или гепатит, которые проходят после отмены метформина.

Со стороны системы кровообразования: в отдельных случаях – мегалобластная анемия.

Со стороны кожи: очень редко распространенные – эритема, зуд, крапивница, высыпания.

Другие: нарушение вкуса.

Передозировка.

При применении метформина в дозе 85 г развитие гипогликемии не наблюдалось, даже если в этих условиях развивался лактатацидоз. Ранними симптомами лактатацидоза является тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела, боль в животе, боль в мышцах, в дальнейшем могут отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение. При первых признаках лактатацидоза лечение метформином необходимо прекратить, больного срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным методом выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ. Терапия симптоматическая.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Препарат не применяют во время беременности и в период кормления грудью.

Во время лечения метформином кормление грудью следует прекратить.

Дети.

Не следует применять Метамин®SR детям, поскольку отсутствуют данные относительно его применения этой возрастной категории пациентов.

Особенности применения.

Лактатацидоз является редким и тяжелым метаболическим осложнением, вызванным аккумуляцией метформина. Случаи возникновения лактатацидоза имеют место, в общем, у больных сахарным диабетом, пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которые принимали метформин. Степень проявления лактатацидоза можно и необходимо снижать, учитывая такие факторы риска, как неконтролируемый диабет, кетонемия, голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и состояния, связанные с гипоксией.

Лактатацидоз характеризуется ацидотической одышкой с дальнейшим снижением температуры тела и комой. К диагностическим показателям относятся низкое значение рН крови, уровень лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышение соотношения лактат/пируват. При первых признаках молочнокислого ацидоза необходимо немедленно прекратить прием метформина и обратиться к врачу.

Поскольку метформин выводится почками, необходимо определить уровень креатинина сыворотки крови до начала лечения и контролировать его с регулярными интервалами:

- не меньше 1 раза в год пациентам с нормальной функцией почек;
- не меньше 2–4 раз в год пациентам с уровнем креатинина сыворотки крови выше нормы, а также пациентам пожилого возраста.

Наиболее частое снижение функции почек наблюдается у пациентов пожилого возраста.

Особая осторожность рекомендуется при возможном нарушении функции почек (например, в начале терапии антигипертензивными средствами или диуретиками, во время терапии нестероидными противовоспалительными препаратами).

За 48 часов до и на протяжении 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества необходимо прекратить прием метформина.

Применение метформина необходимо прекратить за 48 часов до проведения хирургического вмешательства с общей анестезией. Терапию можно продолжить не раньше чем через 48 часов после операции.

Несовместим с алкоголем.

Во время лечения метформином пациенты должны соблюдать диету. Пациентам с избыточной массой тела необходимо соблюдать низкокалорийную диету.

Пациентам, больным сахарным диабетом, следует регулярно контролировать уровень сахара в крови.

Метформин не приводит к гипогликемии, хотя в комбинации с инсулином или производными сульфонилмочевины рекомендуется осторожность.

Пленочное покрытие таблеток содержит лактозу, поэтому препарат не следует применять пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Монотерапия метформином не приводит к гипогликемии и не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами, которые требуют концентрации и повышенного внимания. Но пациента необходимо уведомить о том, что при комбинации метформина с другими противодиабетическими средствами (препараты сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид) существует риск развития гипогликемии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Не рекомендован одновременный прием *даназола* во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего необходима коррекция дозы метформина под контролем уровня гликемии.

Употребление *алкоголя* повышает риск развития лактатацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно в случаях голодания или соблюдения низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности. Во время приема препарата необходимо избегать употребления алкоголя и приема лекарственных средств, которые содержат спирт.

Комбинации, которые требуют особой осторожности:

хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг в сутки) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних необходима коррекция дозы метформина под контролем уровня гликемии;

антагонисты бета-2-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, ингибиторы МАО, нестероидные противовоспалительные средства, производные клофибрата, окситетрациклин, циклофосфамид и его производные могут усиливать гипогликемическое действие метформина;

комбинированные эстроген-гестагенные препараты, адреналин и другие симпатомиметики, глюкагон, гормоны щитовидной железы, фенотиазины, тиазидные диуретики, производные никотиновой кислоты уменьшают гипогликемическое действие метформина;

глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают гликемию, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних необходима коррекция дозы метформина под контролем уровня гликемии;

циметидин замедляет выведение метформина и повышает риск развития лактатацидоза;

диуретики: одновременный прием петлевых диуретиков может привести к развитию лактатацидоза из-за возможной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если уровень креатинина в крови превышает 135 мкмоль/л у мужчин и 110 мкмоль/л у женщин;

йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества: радиологические исследования с применением рентгеноконтрастных веществ могут вызвать развитие молочнокислого ацидоза у больных сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности (см. раздел «Особенности применения»).

Назначение в виде инъекций бета-2-симпатомиметиков: повышают гликемию вследствие стимуляции бета-2-рецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном назначении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление его гипогликемического действия.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика. Метформин снижает гипергликемию и не приводит к развитию гипогликемии. В отличие от сульфонилмочевины не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц.

Снижает в плазме, как исходный уровень глюкозы, так и уровень глюкозы после приема пищи.

Метформин действует 3 путями:

- 1) угнетает выработку глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- 2) улучшает захват и утилизацию периферической глюкозы в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину;
- 3) замедляет всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтазу.

Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Независимо от своего действия на гликемию метформин оказывает положительное влияние на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Тормозит глюконеогенез в печени. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике.

Фармакокинетика.

Всасывание. После приема внутрь препарата в виде таблетки с пролонгированным высвобождением всасывание метформина значительно замедляется в сравнении с применением таблетки с быстрым высвобождением. Время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет 7 часов, тогда как для таблетки с быстрым высвобождением – 2,5 часа.

При равновесном состоянии максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются непропорционально введенной внутрь дозе. AUC после одноразового приема внутрь 2000 мг метформина в виде таблеток с пролонгированным высвобождением аналогична AUC, которая наблюдается после приема 1000 мг метформина в виде таблеток метформина с быстрым высвобождением 2 раза в сутки.

Колебание C_{max} и AUC у некоторых лиц при приеме метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением сравнимо с таковыми при приеме метформина в форме таблеток с быстрым высвобождением.

Хотя AUC снижается на 30% при приеме таблетки пролонгированного действия натощак, C_{max} и T_{max} остаются без изменений.

Прием пищи не влияет на всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением. Не наблюдается аккумуляция при многократном приеме в дозе свыше 2000 мг метформина в виде таблеток с пролонгированным высвобождением.

Распределение. Связывание с белками плазмы незначительное. Метформин проникает в эритроциты. C_{max} в крови ниже, чем C_{max} в плазме, и достигается приблизительно за одинаковый промежуток времени. Эритроцитам наиболее характерен второй объем распределения. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63–276 л.

Метаболизм. Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболиты в человеческом организме не выявлены.

Выведение. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин. Это указывает на то, что средство выводится путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема дозы внутрь действительный период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При нарушенной функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинину, вследствие чего период полувыведения увеличивается, что приводит к повышению уровня метформина в плазме.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета, овальной формы, гладкие с обеих сторон.

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25°C, в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 7 таблеток в блистере; по 4 блистера в картонной упаковке.

По 15 таблеток в блистере, по 2 или 6 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ООО «КУСУМ ФАРМ».

Месторасположение.

40030, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.