

## **Склад**

*діюча речовина:* metformin;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг;

*допоміжні речовини:* повідон, магнію стеарат; покриття: гіпромелоза 2910, 5сПз; ПЕГ 6000;

титану діоксид.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

## **Фармакотерапевтична група**

Гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

## **Фармакодинаміка**

Метформін бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

*Метформін діє трьома шляхами:*

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від дії на глікемію, метформін проявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Метформін знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

У ході досліджень під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалася стабільною або помірно знижувалася.

## **Фармакокінетика**

*Всмоктування.* Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації становить близько 2,5 години. Абсолютна біодоступність метформіну у формі таблеток по 500 мг або по 850 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 стабільна концентрація у плазмі крові досягається протягом 24-48 годин і становить менше 1 мкг/мл. У дослідженнях максимальний рівень метформіну у плазмі крові не перевищував 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 площі під кривою «концентрація-час» – 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 у крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через такий самий час. Еритроцити, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу коливається у діапазоні 63-276 л.

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

*Виведення.* Нирковий кліренс метформіну становить  $> 400$  мл/хв. Це вказує на виведення метформіну шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому період напіввиведення становить приблизно 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

## **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 від 10 років.

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 IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну (КК)  $< 45$  мл/хв, або швидкість клубочкової фільтрації (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 тканин (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 метформіном 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, кумуляції 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 та лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

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).* Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу препарату Метформін-Астрафарм.

*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 у результаті кумуляції метформіну гідрохлориду. 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 разі 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).

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 кожному окремому випадку 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 проміжку і співвідношення лактат/піруват. У разі розвитку лактоацидозу необхідно негайно госпіталізувати пацієнта. Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку та симптоми лактоацидозу.

*Ниркова недостатність.* Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування метформіном 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 та пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

У разі, коли КК < 45 мл/хв (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), застосовувати метформін протипоказано.

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

*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 та лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

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 та лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

*Хірургічні втручання.* Необхідно припинити застосування метформіну за 48 годин до планового хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або перидуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування та тільки за умови відновлення нормальної функції нирок.

*Діти.* До початку лікування метформіном має бути підтверджено діагноз цукрового діабету 2 типу. За результатами досліджень не виявлено впливу 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.* За результатами досліджень, ефективність і безпека застосування метформіну дітям віком від 10 до 12 років не відрізнялися від такої у разі застосування дітям старшого віку. 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. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися 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 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 застосування метформіну вагітним жінкам 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 разі настання вагітності для лікування діабету рекомендовано застосовувати не метформін, а інсулін для підтримки рівня глюкози крові максимально наближеним до нормального, щоб зменшити ризик розвитку вад плода.

#### *Годування груддю.*

Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному вигодовуванні, 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 годування груддю та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

#### *Фертильність.*

Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг маси тіла на добу, що майже у 3 рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку за площею поверхні тіла.

### **Спосіб застосування та дози**

#### Дорослі.

*Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.*

Зазвичай початкова доза становить 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 таблеток препарату по 500 мг, на 1 таблетку препарату по 1000 мг.

Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу за 3 прийоми.

У разі переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити метформін, як зазначено вище.

*Комбінована терапія сумісно з інсуліном.*

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, тоді як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Діти.

*Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.*

Метформін-Астрафарм застосовують дітям віком від 10 років. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну 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 за 2-3 прийоми.

У пацієнтів літнього віку можливе зниження функції нирок, тому дозу метформіну слід підбирати на основі оцінки функції нирок, яку необхідно проводити регулярно.

*Пацієнти з нирковою недостатністю.*

Метформін можна застосовувати пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, стадія IIIa (КК 45-59 мл/хв або ШКФ 45- 59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), лише у разі відсутності інших чинників підвищення ризику розвитку лактоацидозу з подальшим 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 КК або ШКФ знижується до < 45 мл/хв або 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> відповідно, необхідно негайно припинити застосування метформіну.

**Діти**

Метформін-Астрафарм застосовують дітям віком від 10 років.

## **Передозування**

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричинити лактоацидоз. Лактоацидоз є невідкладним станом, що потребує лікування у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

## **Побічні реакції**

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату за 2-3 прийоми.

*З боку метаболізму:* лактоацидоз. 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 травного тракту:* нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату за 2-3 прийоми під час або після прийому їжі.

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

*З боку шкіри:* шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку.

## **Термін придатності**

5 років.

## **Умови зберігання**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої друкованої лакованої; по 3 блістерів у коробці з картону.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

ТОВ «АСТРАФАРМ».

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

08132, Україна, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

### **Джерело інструкції**

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