

## **Состав**

*действующее вещество:* metformin hydrochloride;

1 таблетка, покрытая оболочкой 1000 мг содержит 1000 мг метформина гидрохлорида, который соответствует 780 мг метформина;

*вспомогательные вещества:* повидон К 30, магния стеарат;

*пленочная оболочка для таблеток по 1000 мг:* опадрай клиа (гипромеллоза, макрогол 400, макрогол 8000).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

*таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 1000 мг:* таблетки овальной формы с чертой, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с чертой с обеих сторон и гравировкой «1000» с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм.

Противодиабетические препараты. Пероральные гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТХ А10В А02.

## **Фармакодинамика**

Метформин - бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта, опосредованного этим механизмом.

Метформин действует тремя путями:

- приводит к снижению выработки глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазы. Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

### Фармакодинамические эффекты.

Клинические исследования показали, что основным действием метформина, кроме гипогликемического, является стабилизация или незначительная потеря массы тела.

Независимо от своего действия на уровень глюкозы в крови, таблетки метформина с немедленным высвобождением проявляют положительный эффект на метаболизм липидов. Этот эффект был доказан при применении терапевтических дозировок в контролируемых средне- или долгосрочных клинических исследованиях: таблетки метформина с немедленным высвобождением снижают содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. В ходе клинических исследований при применении метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание.*

После приема метформина время достижения максимальной концентрации (C<sub>max</sub>) составляет около 2,5 часа (t<sub>max</sub>). Биодоступность метформина в форме таблеток 500 мг или 800 мг составляет примерно 50-60% у здоровых добровольцев. После приема внутрь фракция выводится с калом, что составляет 20-30%.

После приема внутрь абсорбция метформина является насыщаемой и неполной.

Предполагается, что поглощение метформина является нелинейным. При применении метформина в рекомендованных дозах и режимах дозирования стабильная концентрация в плазме крови достигается в течение 24-48 часов и составляет менее 1 мкг / мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальные уровни метформина в плазме крови (C<sub>max</sub>) не превышали 5 мкг / мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и несколько замедляется.

После приема внутрь в дозе 850 мг наблюдалось снижение максимальной концентрации в плазме крови на 40%, уменьшение AUC - на 25% и увеличение на 35 минут времени достижения максимальной концентрации в плазме крови. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

#### *Распределение.*

Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, тогда как время достижения примерно одинаков. Эритроциты, скорее всего, представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Средний объем распределения (V<sub>d</sub>) колеблется в диапазоне 63-276 мл.

#### *Метаболизм.*

Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов у человека не обнаружено.

#### *Выведение.*

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл / мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема период полувыведения составляет примерно 6,5 часа.

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

### Особые группы пациентов.

#### *Почечная недостаточность.*

Имеются ограниченные данные у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности, поэтому невозможно точно оценить системную экспозицию метформина в этой группе пациентов по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому необходима корректировка дозы согласно клинической эффективности / переносимости (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Дети.*

В результате проведения исследования однократной дозы 500 мг метформина гидрохлорида фармакокинетический профиль у пациентов педиатрической популяции был аналогичен таковому у здоровых взрослых.

Данные по применению многократных доз ограничены одним исследованием.

После повторного введения 500 мг метформина дважды в сутки в течение 7 дней у пациентов педиатрической популяции максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{max}$ ) и системная экспозиция ( $AUC_{0-t}$ ) снижались примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению с таковыми у взрослых пациентов с сахарным диабетом, которые получают повторные дозы 500 мг два раза в день в течение 14 дней.

Поскольку доза титруется индивидуально на основе гликемического контроля, вышеупомянутая информация имеет ограниченное клиническое значение.

## **Показания**

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии и режима физических нагрузок, особенно у больных с избыточной массой тела:

- в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином для лечения взрослых;
- в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с инсулином для лечения детей в возрасте от 10 лет и подростков.

Для уменьшения осложнений сахарного диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела как препарат первой линии при неэффективности диетотерапии.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая кома;
- почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл / мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни) декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Комбинации, которые не рекомендуется применять.

*Алкоголь.* Алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактатацидоза, особенно в случаях голодания или соблюдении низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности.

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества.* Пациентам применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после повторной оценки и получения нормального результата функции почек (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

*Комбинации, следует применять с осторожностью.* Некоторые лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики, могут негативно повлиять на функцию почек, может увеличить риск возникновения лактоацидоза. В начале лечения вышеуказанными лекарственными средствами или их применение в комбинации с метформином необходимо осуществлять тщательный контроль функции почек.

*Лекарственные средства, оказывающие гипергликемизирующее действие (ГКС системного и местного действия, симпатомиметики).*

Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу препарата Глюкофаж XR.

*Транспортеры органических катионов (ОСТ)*

Метформин является субстратом обоих транспортеров ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (такими как верапамил) может уменьшить эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (такими как рифампицин) может увеличить желудочно-кишечное всасывание и эффективность метформина;
- ингибиторами ОСТ2 (такими как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить почечный клиренс метформина с последующим увеличением концентрации метформина в плазме крови

- ингибиторами обеих ОСТ1 и ОСТ2 (такими как кризотиниб, олапариб) может повлиять на эффективность и почечный клиренс метформина.

Поэтому рекомендуется проявлять особую осторожность при одновременном применении этих препаратов с метформином, особенно у пациентов с нарушением функции почек, поскольку концентрации метформина в плазме крови могут возрасти. При необходимости следует взвесить возможность корректировки дозы метформина, поскольку ингибиторы / индукторы ОСТ могут повлиять на эффективность метформина.

## **Особенности применения**

### *Лактоацидоз.*

Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением, чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит накопление метформина, что увеличивает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильной диареи или рвоты, лихорадки или уменьшения употребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

Если пациент получает метформин, следует с осторожностью начинать лечение средствами, которые могут остро ухудшить функцию почек (например, гипотензивными препаратами, мочегонными средствами и НПВП). Другие факторы риска возникновения лактоацидоза включают чрезмерное употребление алкоголя, печеночную недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, которые могут привести к лактатацидозу (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты и / или лица, ухаживающие за ними, должны быть проинформированы о риске развития лактатацидоза. Характерными признаками лактатацидоза является ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-

либо симптомов возникновения лактатацидоза пациент должен прекратить применение метформина и немедленно обратиться к врачу.

Диагностические результаты лабораторных исследований - снижение рН крови (<7,35), повышение концентрации в сыворотке крови лактата (> 5 ммоль / л) и увеличение анионного промежутка и соотношение лактат / пируват.

#### *Почечная недостаточность.*

СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно после его завершения (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Применение метформина противопоказано пациентам с СКФ <30 мл / мин и должно быть временно приостановлено при наличии заболеваний, меняют почечную функцию (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Сердечная функция.*

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять при регулярном мониторинге сердечной и почечной функции. Метформин противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Из-за ограниченных данных по терапевтической эффективности снижения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала у пациентов в возрасте от 75 лет, таким пациентам назначения метформина не рекомендуется.

#### *Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.*

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контраст-индуцированную нефропатию, что приводит к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Пациентам применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и возобновлять не



ранее, чем через 48 часов после исследования и только после повторной оценки и получения нормального результата функции почек (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

#### *Хирургические вмешательства.*

Необходимо прекратить применение метформина во время хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или эпидуральной анестезией и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только после оценки, получения нормального результата функции почек.

*Дети.* До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2 типа. По результатам однолетних контролируемых клинических исследований не выявлено влияния метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных относительно действия метформина на рост и половое созревание при более длительном применении метформина, поэтому рекомендуется внимательное наблюдение за этими параметрами у детей, которые лечатся метформином, особенно в период полового созревания.

*Дети в возрасте от 10 до 12 лет.* По результатам контролируемых клинических исследований с участием 15 детей в возрасте от 10 до 12 лет эффективность и безопасность применения метформина для этой группы пациентов не отличались от таковой для детей старшего возраста и подростков. Препарат следует назначать с осторожностью детям в возрасте от 10 до 12 лет.

*Другие меры предосторожности.* Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерный прием углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена у пациентов.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Монотерапия метформином не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, поскольку препарат не вызывает гипогликемии. Однако следует быть осторожным при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин или меглитиниды) из-за риска развития гипогликемии.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

#### *Беременность.*

Неконтролируемый диабет во время беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Есть ограниченные данные применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности рекомендуется не применять метформин для лечения нарушений гликемического контроля или диабета. Для лечения диабета рекомендуется применять инсулин для поддержания уровня глюкозы крови максимально приближенным к нормальному, для уменьшения риска развития пороков плода.

#### *Кормление грудью.*

Метформин выводится в грудное молоко, но у новорожденных / младенцев, находившихся на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных о безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии метформином. Решение о прекращении кормления грудью необходимо принимать с учетом преимуществ грудного кормления и потенциального риска побочных эффектов для ребенка.

*Фертильность.*

Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг / кг / сутки, что почти в 3 раза превышало максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

### **Способ применения и дозы**

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ  $\geq$  90 мл / мин).

*Монотерапия или комбинированная терапия с другими пероральными гипогликемическими средствами.*

Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг (Глюкофаж® , таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг или 850 мг) 2-3 раза в сутки во время или после приема пищи.

Через 10-15 дней дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

При лечении высокими дозами (2000-3000 мг в сутки) возможно замещение каждых 2-х таблеток препарата Глюкофаж®, 500 мг на 1 таблетку препарата Глюкофаж®, 1000 мг.

Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема.

В случае перехода с другого противодиабетического средства необходимо прекратить прием этого средства и назначить метформин, как указано выше.

## Комбинированная терапия с инсулином.

Для достижения лучшего контроля за уровнем глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг метформина гидрохлорида 2-3 раза в сутки, тогда как дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста возможно снижение функции почек, поэтому дозу метформина необходимо подбирать на основе оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно (см. Раздел «Особенности применения»).

*Почечная недостаточность.* СКФ следует оценивать до начала лечения лекарственными средствами, содержащими метформин и во время лечения по крайней мере ежегодно. Пациентам с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста следует проводить тщательный мониторинг функции почек можно чаще, например каждые 3-6 месяцев.

ШКФ (мл/мин)	Общая максимальная суточная доза	Дополнительные рекомендации
60-89	2000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.
45-59	2000 мг	Следует проанализировать факторы, которые увеличивают риск развития лактоацидоза (см. «Особенности применения»), до начала лечения метформином.
30-44	1000 мг	Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.

< 30	-	Применение метформина противопоказано.
------	---	--

## **Дети**

*Монотерапия или комбинированная терапия с инсулином.*

Препарат Глюкофаж® применяют детям в возрасте от 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Глюкофаж® 1 раз в сутки во время или после приема пищи.

Через 10-15 дней дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема.

## **Передозировка**

При применении препарата в дозе 85 г развитие гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут привести к возникновению лактатацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием. В случае развития лактатацидоза лечения, Глюкофаж XR необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. Самым эффективным мероприятием для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

## **Побочные реакции**

Частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для предупреждения возникновения указанных побочных явлений рекомендуется медленное увеличение дозировки и применения суточной дозы в 2-3 приема.

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям:

очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $> 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

В каждом системно-органном классе побочные реакции указано в порядке убывания их клинического значения.

#### *Нарушение обмена веществ.*

Очень редко: лактоацидоз (см. Раздел «Особенности применения»).

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина В12, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови.

Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза В12, если у пациента имеется мегалобластная анемия.

#### *Со стороны нервной системы.*

Часто: нарушение вкуса.

#### *Со стороны пищеварительной системы.*

Очень часто: нарушения со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и в большинстве случаев спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительной системы рекомендуется медленное увеличение дозировки и суточная доза препарата в 2-3 приема во время или после приема пищи.

#### *Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Очень редко: нарушение показателей функции печени или гепатиты, полностью исчезают после отмены метформина.

*Со стороны кожи и подкожных тканей.*

Очень редко кожные реакции, включающие эритема, зуд, крапивницу.

*Дети.*

В опубликованных и постмаркетинговых данных и контролируемых клинических исследованиях в ограниченной педиатрической популяции в возрасте 10-16 лет, которая получала метформин в течение 1 года, сообщения о побочных эффектах у детей были схожими по характеру и тяжести с проявлениями, которые отмечались у взрослых.

### Сообщение о подозреваемых нежелательных побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза / риск, связанного с применением лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

### **Срок годности**

Таблетки, покрытые оболочкой 1000 мг - 3 года.

### **Условия хранения**

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте!

### **Упаковка**

По 15 таблеток в блистере; по 2 или по 4 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Мерк Санте, Франция/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Испания/Merck, SL, Spain.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

2 рю дю Прессуар Вер, 45400 Семуа, Франция/2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France.

Промзона Мерк, 08100 Моллет дель Валлес (Барселона), Испания/Poligon Merck, 08100 Mollet del Valles (Barcelona), Spain.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).