

## **Состав**

*действующее вещество:* метформина гидрохлорид (metformin hydrochloride);

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 500 мг;

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

## **Лекарственная форма**

Таблетки пролонгированного действия.

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

## **Фармакотерапевтическая группа**

Пероральные гипогликемизирующие средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТХ А10В А02.

## **Фармакодинамика**

Метформин - бигуанид с антигипергликемический 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).

Основным действием метформина гидрохлорида, кроме гипогликемической, 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. В частности, снижают содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Подобный эффект не наблюдался при применении таблеток пролонгированного действия, вероятно, в связи с применением препарата вечером. Из-за этого также может наблюдаться повышение содержания триглицеридов.

## **Фармакокинетика**

*Всасывания.* После приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением, абсорбция метформина значительно замедляется по сравнению с таблетками метформина с немедленным высвобождением. Время достижения максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) составляет 7 часов ( $T_{max}$  для таблеток с немедленным высвобождением составляет 2,5 часа).

При равновесном состоянии, как и при применении таблеток с немедленным высвобождением, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой AUC увеличиваются непропорционально введенной внутрь дозы.

AUC после однократного приема внутрь 2000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с пролонгированным высвобождением аналогичное AUC, что наблюдается после приема 1000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с немедленным высвобождением два раза в сутки.

Колебания максимальной концентрации и AUC в отдельных субъектах в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением по сравнению с колебаниями, которые наблюдаются в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением.

После приема таблеток с пролонгированным высвобождением натошак наблюдалось снижение AUC на 30% (максимальная концентрация и  $T_{max}$  остаются неизменными).

Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не меняется в зависимости от Состав пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с пролонгированным высвобождением.

*Распределение.* Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, и достигается через то же

время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63-276 л.

*Метаболизм.* Метформин выводится в неизмененном 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 дозы период полувыведения составляет около 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.*

Имеющиеся ограниченные данные по пациентам 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/переносимостью (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

## **Показания**

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточной массой тела и с ПТГ \* и/или ПГН \*, и/или повышенным уровнем HbA1C, которые имеют:

- высокий риск развития явного (манифестного) сахарного диабета 2 типа (см. раздел «Фармакологические»);
- прогрессирующие нарушения углеводного обмена несмотря на модификацию активного образа жизни в течение от 3 до 6 месяцев.

Лечение препаратом Метамин SR должно быть основано на оценке риска, включая соответствующие меры контроля гликемии и свидетельство высокого риска со стороны сердечно-сосудистой системы.

Параллельно с началом применения метформина нужно продолжать изменения образа жизни, за исключением тех случаев, когда пациент не способен к таким изменениям по медицинским причинам.

\* ПТГ: Нарушенная толерантность к глюкозе; ПГН: Возбуждено гликемии натоцак

Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, особенно у больных с избыточной массой тела, когда только диетотерапия и физические нагрузки не обеспечивают адекватный гликемический контроль. Метамин SR можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами или совместно с инсулином.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к метформина 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, не рекомендуется применять.*

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

**Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества.** Пациентам применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки и получения нормально 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 АПФ (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 использовании в комбинации с метформином необходимо осуществлять тщательный контроль функции почек.

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

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

*Ингибиторы АПФ* могут снижать уровень глюкозы в крови. В случае необходимости следует откорректировать дозировку препарата во время совместной терапии.

*Транспортеры органических катионов (ОСТ).*

Метформин является субстратом обоих типов транспортеров ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (такими как верапамил) может снижать 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* есть 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 уменьшение потребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, получающих 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 потребление 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, осуществляющие за ними уход, 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 симптома возникновения лактатацидоза пациент должен прекратить применение метформина и немедленно обратиться к врачу.

Диагностические результаты лабораторных исследований - снижение уровня 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 функцию почек (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.*

Через ограниченные данные по терапевтической эффективности применения для уменьшения 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-индуцированной нефропатии, что приводит к накоплению метформина и увеличение риска развития лактоацидоза. Пациентам применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, 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 не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только после оценки и получения нормального результата функции почек.

*Другие меры предосторожности.* Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерного приема углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

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).

Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это является нормальным явлением и не имеет клинического значения.

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

Метформин гидрохлорид не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами, поскольку монотерапия препаратом не вызывает гипогликемии.

Однако, следует с осторожностью применять метформин в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, меглитидины) в связи с риском 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 в сутки, что почти в 3 раза превышали 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).*

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа.



Метформин следует назначать только тогда, когда изменения в образе жизни в течение 3-6 месяцев не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

Лечение следует начинать с одной таблетки препарата Метамин SR 500 мг 1 раз в сутки во время еды вечером.

Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в крови (значение ОГТТ (оральный глюкозотолерантный тест) и/или содержания глюкозы в плазме крови натощак и/или HbA1c должны быть в норме). Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза составляет 4 таблетки (2000 мг) 1 раз в сутки во время еды вечером.

Рекомендуется регулярно контролировать (каждые 3-6 месяца) гликемический статус (значение ОГТТ и/или содержания глюкозы в плазме крови натощак и/или HbA1c), а также факторы риска для принятия решения о необходимости продления, изменения или прекращения лечения.

Также необходимо проводить повторную оценку лечения, если пациент впоследствии внедряет улучшение питания и/или физические нагрузки или если изменения состояния здоровья пациента позволяют изменить образ жизни.

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

Рекомендованная начальная доза - 500 мг (1 таблетка) в сутки.

Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза составляет 2000 мг (4 таблетки) в сутки.

Дозу принимать 1 раз в сутки во время еды вечером, увеличивая на 500 мг каждые 10-15 дней до 2000 мг. Если необходимого уровня гликемии нельзя достичь при применении Метамин SR в дозе 2000 мг, которую принимает пациент 1 раз в сутки, пациенту следует применять Метамин SR в дозе 1000 мг 2 раза в сутки во время приема пищи. Если необходимого уровня гликемии не достигнуто, можно применять таблетки метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением в максимальной рекомендуемой дозе 3000 мг в сутки.

Для пациентов, которые уже лечились метформинном, начальная доза препарата Метамин SR, таблеток с пролонгированным высвобождением, должна быть эквивалентна дозе таблеток с немедленным высвобождением. Пациентам, получающим терапию метформинном в дозе выше 2000 мг в сутки, не рекомендуется переходить на терапию Метамин SR.

В случае перехода на препарат Метамин SR, таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг, необходимо прекратить прием другого противодиабетического препарата для перорального применения.

#### *Комбинированная терапия в сочетании с инсулином.*

Для достижения лучшего контроля за уровнем глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза Метамин SR составляет 500 мг (1 таблетка) в сутки во время еды вечером, тогда как дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

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

Преимущество уменьшения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала не была установлена у пациентов в возрасте от 75 лет (см. Раздел «Фармакологические»), поэтому таким пациентам не рекомендуется назначение метформина (см. Раздел «Особенности применения»).

*Почечная недостаточность.* СКФ следует оценивать до начала лечения лекарственными средствами, содержащими метформин, и после начала 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.

<i>ШКФ (мл/мин)</i>	<i>Общая максимальная суточная доза</i>	<i>Дополнительные рекомендации</i>
60-89	2000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.

45-59	2000 мг	Следует проанализировать факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. Раздел «Особенности применения») до начала лечения метформином.
30-44	1000 мг	Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.
<30		Применение метформина противопоказано.

## **Дети**

Препарат не применять детям, поскольку нет клинических данных по этой возрастной группы пациентов.

## **Передозировка**

При применении препарата в дозе 85 г развития 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 Метамином SR необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. Самым эффективным мероприятием для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции у пациентов, получавших метформин гидрохлорид пролонгированного действия были подобными по природе и степени тяжести с таковыми у пациентов, принимавших метформин гидрохлорид с немедленным высвобождением активного вещества.

Частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно.

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 ( $<1/10000$ ).

*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 пищеварительного тракта.*

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 желудочно-кишечного тракта рекомендуется медленное увеличение дозы препарата.

*Со стороны пищеварительной системы.*

Очень редко: отдельные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитов, полностью исчезают после отмены метформина.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Очень редко: кожные аллергические реакции, включая сыпь, эритема, зуд, крапивницу.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистеров в картонной упаковке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Кусум Фарм».

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

40020, Украина, Сумская область, м. Суми, ул. Скрябина, 54.

**Источник инструкции**

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