

Состав

действующее вещество: metformin hydrochloride;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида в пересчете на 100 % вещество 500 мг, 850 мг или 1000 мг;

вспомогательные вещества:

таблетки по 500 мг или 850 мг: натрия крахмалгликолят (тип А), повидон, крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный; состав пленочной оболочки: гипромелоза, полиэтиленгликоль 6000, тальк, титана диоксид (Е 171), пропиленгликоль;

таблетки по 1000 мг: повидон, магния стеарат; состав пленочной оболочки: гипромелоза, полиэтиленгликоль 6000, полиэтиленгликоль 400.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 500 мг и 850 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, круглой формы, белого или почти белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, со скошенными краями;

таблетки по 1000 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, капсулообразной формы, с двояковыпуклой поверхностью, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

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 оказывает гипогликемического эффекта, опосредованного данным механизмом.

Метформин действует тремя путями:

- снижает продуцирование 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.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтетазу.

Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы.

Независимо от своего действия на гликемию, метформин выявляет положительный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Во время применения метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

Фармакокинетика

Всасывание. После перорального приема метформина время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет около 2,5 часа. Абсолютная биодоступность таблеток 500 мг или 800 мг составляет примерно 50–60 % у здоровых добровольцев. После перорального приема фракция, которая не всосалась и выводится с калом, составляет 20–30 %.

После перорального приема абсорбция метформина является насыщаемой и неполной.

Предполагается, что фармакокинетика абсорбции метформина является нелинейной. При применении в рекомендованных дозах стабильные концентрации метформина в плазме крови достигаются в течение 24–48 часов и составляют менее 1 мкг/мл. Максимальные уровни метформина в плазме крови (C_{max}) не превышали 5 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и слегка замедляется.

После перорального приема 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, и достигается приблизительно 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 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 перорального приема 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.

Показания

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

- как монотерапия либо комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами или совместно с инсулином для лечения взрослых;
- как монотерапия или комбинированная терапия с инсулином для лечения детей в возрасте от 10 лет и подростков.

Для снижения осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и избыточной массой тела как препарат первой линии после неэффективной диетотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту лекарственного средства;
- какой-либо тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая прекома;
- 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 обострение 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 лактоацидоза, особенно в случаях голодания, недоедания, или печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Пациентам применение метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять раньше, чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки и восстановления стабильного состояния функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

Некоторые лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), 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, что 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 (глюкокортикоиды 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 Мефармила.

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

В случае обезвоживания (сильной диареи или рвоты, лихорадки или уменьшении 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 НПВС). 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 лактоацидозу (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 лактоацидоза. Характерными признаками лактоацидоза является ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-либо симптомов возникновения лактоацидоза 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 в плазме крови (> 5 ммоль / л) и повышение анионного интервала и увеличение соотношения содержания лактат/пируват.

Функция почек. 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, меняющих 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»).

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 не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки и установления стабильного состояния 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, только после повторной оценки и установления стабильного состояния функции почек.

Дети. До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2-го типа. По результатам однолетних контролируемых клинических исследований не выявлено влияния метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных о действии 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 15 детей в возрасте от 10 до 12 лет эффективность и безопасность применения метформина у данной группы пациентов не отличались от таковой у детей старшего возраста и подростков. Препарат следует назначать с осторожностью детям в возрасте от 10 до 12 лет.

Другие меры предостережения. Пациентам необходимо соблюдать диету с равномерным распределением приема углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена 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 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. Имеются некоторые данные относительно применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. В доклинических

исследованиях не было выявлено отрицательного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности для лечения диабета рекомендуется применять не метформин, а инсулин для поддержания уровня глюкозы крови максимально приближенным к нормальному, с целью уменьшения риска развития пороков плода.

Кормление грудью. Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных относительно безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии метформином. Решение о прекращении грудного вскармливания 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 превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека в расчете на площадь поверхности тела.

Способ применения и дозы

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

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами.

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

Через 10–15 дней дозу следует откорректировать в соответствии с результатами 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 таблеток препарата Мефармил, 500 мг, на 1 таблетку препарата Мефармил, 1000 мг.

Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенных на 3 приема.

В случае перехода с другого противодиабетического препарата необходимо прекратить прием этого препарата и назначить Мефармил как указано выше.

Комбинированная терапия совместно с инсулином.

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

У пациентов пожилого возраста возможно ухудшение функции почек, поэтому дозу метформина следует подбирать на основании оценки функции почек, которую следует проводить регулярно (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.

СКФ (мл/мин)	Общая максимальная суточная доза (должна быть разделена на 2-3 суточной дозы)	Дополнительная информация
60-89	3000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.

45-59	2000 мг	Перед началом применения метформина следует рассмотреть факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особенности применения»).
30-44	1000 мг	Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.
< 30	-	Применение метформина противопоказано.

Дети.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат Мефармил применяют детям с 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг препарата Мефармил 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Через 10-15 дней дозу следует откорректировать в соответствии с результатами 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, разделенная на 2-3 приема.

Дети

Препарат Мефармил применяют для лечения детей в возрасте с 10 лет.

Передозировка

При применении препарата в дозе 85 г развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Существенное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут

вызывать возникновение лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием, и его следует лечить в стационаре. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Побочные реакции

Самыми частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят сами по себе. Для предупреждения возникновения указанных побочных явлений рекомендуется медленное увеличение дозы и применение суточной дозы препарата в 2–3 приема.

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям:

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

В каждом классе системы органов побочные реакции указаны в порядке снижения 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 присутствует мегалобластная анемия.

Со стороны нервной системы.

Часто: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы.

Очень часто: расстройства 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 применение суточной дозы препарата в 2–3 приема во время или после приема пищи.

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

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

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Очень редко: кожные реакции, включая эритему, зуд, крапивницу.

Срок годности

3 года. Не применять позже даты, указанной на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 3, 5, 6 или 12 блистеров в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Киевмедпрепарат».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.

Источник инструкции

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