

## **Состав**

*действующее вещество:* метформина гидрохлорид;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит метформина гидрохлорида 500 мг;

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза, повидон, магния стеарат, полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:*

таблетки 500 мг белого цвета двояковыпуклые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с фаской с обеих сторон. С одной стороны нанесена V-образная распределительная линия. линиями с обеих сторон.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Пероральные гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТС 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.

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

Независимо от своего действия на уровень глюкозы в крови, метформин проявляет положительный эффект на метаболизм липидов. Метформин снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

В ходе клинических исследований при применении метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

### **Фармакокинетика**

*Всасывания.* После приема метформина время достижения максимальной концентрации (Tmax) составляет около 2,5 часа. Биодоступность таблеток 500 мг или 800 мг составляет примерно 50-60%. После приема внутрь фракция невсосавшейся и выводится с калом, составляет 20-30%.

После приема внутрь абсорбция метформина является насыщаемая и неполной.

Предполагается, что фармакокинетика абсорбции метформина является нелинейной. При применении в рекомендованных дозах метформина и режимов дозирования стабильные концентрации в плазме крови достигается в течение 24-48 часов и составляют менее 1 мкг / мл. По данным исследований максимальные уровни метформина в плазме крови (Cmax) не превышают 5 мкг / мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и слегка замедляется.

По данным исследований после перорального применения дозы 850 мг наблюдается 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 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.

*Вывод.* 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.

## **Показания**

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

- в качестве монотерапии или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами или совместно с инсулином для лечения взрослых.
- в качестве монотерапии или комбинированная терапия с инсулином для лечения детей в возрасте от 10 лет и подростков.

Для уменьшения осложнений 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;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая кома;
- почечная недостаточность умеренного (стадия IIIb) и тяжелой степени или нарушение функции почек (клиренс креатинина <45 мл / мин или СКФ <45 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>)
- 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.* Острая алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактатацидоза, особенно в случаях голодания или соблюдения низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности. При лечении метформином следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества.* Внутривенное применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может привести к почечной недостаточности и, как следствие, кумуляции метформина и повышение риска развития лактоацидоза.

Пациентам с СКФ > 60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. «Особенности применения»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45 - 60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждение отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

## Комбинации, следует применять с осторожностью

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.

Диуретики, особенно петлевые диуретики, могут повышать риск развития лактоацидоза вследствие возможного снижения функции почек.

## **Особенности применения**

Лактоацидоз очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), что может возникнуть как результат кумуляции метформина. Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом с почечной недостаточностью или резким ухудшением функции почек. Необходимо

проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например, в случае обезвоживания (сильная диарея или рвота), или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии НПВП (НПВС). В случае возникновения указанных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.

Следует учитывать другие факторы риска во избежание развития лактатацидоза: плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность или любое состояние, связанное с гипоксией (декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда) (см. «Противопоказания»).

Лактоацидоз может проявляться в виде мышечных судорог, нарушение пищеварения, боли в животе и тяжелой астении. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно, если раньше пациенты хорошо переносили применение метформина. В таких случаях необходимо временно прекратить применение метформина до выяснения ситуации. Терапию метформином следует возобновлять после оценки соотношения польза / риск в индивидуальных случаях и оценки функции почек.

*Диагностика.* Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе и гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы.

Диагностические показатели лабораторное снижение рН крови, повышение концентрации в сыворотке крови лактата выше 5 ммоль / л, увеличение анионного промежутка и соотношение лактат / пируват. В случае развития лактатацидоза необходимо немедленно госпитализировать пациента (см. Раздел «Передозировка»). Врач должен предупредить пациентов о риске развития и симптомы лактоацидоза.

*Почечная недостаточность.* Поскольку метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения метформином необходимо проверять клиренс креатинина (можно оценить по уровню креатинина плазмы крови с помощью формулы Кокрофта-Голта) или СКФ:

- пациентам с нормальной функцией почек - не менее 1 раза в год;
- пациентам с клиренсом креатинина на нижней границе нормы и пациентам пожилого возраста - не менее 2-4 раз в год.

В случае, когда клиренс креатинина  $<45$  мл / мин (СКФ  $<45$  мл / мин /  $1,73 \text{ м}^2$ ), применять метформин противопоказано (см. «Противопоказания»).

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста встречается часто и протекает бессимптомно. Должны проявлять осторожность в тех случаях, когда

может нарушаться функция почек, например, в случае обезвоживания или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии НПВП (НПВС). В таких случаях также рекомендуется контролировать функцию почек перед началом лечения метформином.

*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.* Внутривенное применение рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может привести к почечной недостаточности, и, как следствие, привести к кумуляции метформина и повышение риска развития лактоацидоза. Пациентам с СКФ > 60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> применения метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45 - 60 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждение отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Хирургические вмешательства.* Необходимо прекратить применение метформина за 48 часов до планового хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или перидуральной анестезией и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только если установлена нормальная функция 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 роста 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 предосторожности.* Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерного 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 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, 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 для лечения диабета рекомендуется применять метформин, а инсулин для поддержания уровня глюкозы крови максимально приближенным к нормальному, для уменьшения риска развития пороков плода.

*Кормления 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*

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Обычно начальная доза составляет 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) рекомендуется применять таблетки с дозировкой 1000 мг.

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

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

### *Комбинированная терапия в сочетании 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 гидрохлорида 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

## *Дети*

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат применять детям в возрасте от 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 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, разделенная на 2-3 приема.

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»).

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Метформин можно применять пациентам с умеренной почечной недостаточностью, стадия IIIa (клиренс креатинина 45 - 59 мл / мин или СКФ 45 - 59мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup>) только в случае отсутствия других условий, которые могут повысить риск развития лактоацидоза, с последующей корректировкой дозы: начальная доза составляет 500 мг или 850 мг метформина гидрохлорида 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки и должна быть разделена на 2 приема. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек (каждые 3 - 6 месяцев).

Если клиренс креатинина или СКФ снижается до < 45 мл / мин или 45 мл / мин / 1,73 м<sup>2</sup> соответственно, необходимо немедленно прекратить применение метформина.

## **Дети**

Препарат применять для лечения детей в возрасте от 10 лет.

## **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 и его следует лечить в стационаре. 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 указаны 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.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Не требует специальных условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 15 таблеток в блистере, по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

СС «Зентива С.А.».

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

Б-р. Теодор Паллады, 50, район 3, Бухарест, индекс 032266, Румыния.

### **Источник инструкции**

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