

Состав

действующее вещество: метформина гидрохлорид (metformin hydrochloride);

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 1000 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, повидон, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, гидроксипропилметилцеллюлоза.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой белого или почти белого цвета, овальной формы, двояковыпуклые, гладкие с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа

Пероральные гипогликемизирующие 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.

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: 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 (T_{max}) составляет около 2,5 часа. Биодоступность таблеток 500 мг или 850 мг составляет примерно 50-60% у здоровых добровольцев. После приема внутрь фракция невсосавшейся и выводится с калом, составляет 20-30%.

После приема внутрь абсорбция метформина является насыщаемая и неполная.

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. В контролируемых клинических исследованиях 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 приема внутрь дозы 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 через то же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (V_d) 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.

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;
любой тип острого метаболического ацидоза (например лактоацидоз, диабетический кето ацидоз);
- 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, недоедания или печеночной

недостаточности. При лечении препаратом Метамин® следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Пациентам применение 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 «Особенности применения»).

Комбинации, следует применять с осторожностью.

Некоторые лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), 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). Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу метформина под контролем уровня гликемии.

Транспортеры органических катионов (ОСТ).

Метформин является субстратом обоих транспортеров - ОТС1 и ОТС2.

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 ОТС могут повлиять на эффективность метформина.

Особенности применения

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 кумуляция метформина, что увеличивает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильная диарея или рвота, лихорадка или уменьшение потребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, которые получают 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 недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночную недостаточность 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 pH 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. В случае развития лактатацидоза необходимо немедленно госпитализировать пациента (см. Раздел

«Передозировка»). Врач должен предупредить пациентов о риске развития и симптомы лактоацидоза.

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 приостановлено при наличии заболеваний, меняют функцию почек (см. Раздел «Противопоказания»).

Функция сердца. 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 увеличение риска развития лактоацидоза.

Применение 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 механизмами »).

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 типа. Не выявлено действия метформина роста 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. 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 и контролировать лабораторные показатели. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена.

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).

Если у пациента установлено непереносимость некоторых сахаров, следует проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать этот препарат, поскольку препарат содержит лактозу.

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 меглитидины) 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 указывающие 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 не 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 три 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 совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг (Метамин®, таблетки, покрытые 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 каждые 2-х таблеток препарата Метамин®, 500 мг на 1 таблетку препарата Метамин®, 1000 мг.

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

В случае перехода с другого 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 Метамин® 2-3 раза в сутки, в то время как

дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

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 суточные 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»). Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.
30-44	1000 мг	
<30	-	Применение метформина противопоказано.

Дети.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат Метамин® применять детям в возрасте от 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Метамин® 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»).

Дети

Препарат Метамин® применять для лечения детей в возрасте от 10 лет.

Передозировка

При применении препарата в дозе до 85 г развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие риски 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 суточная доза препарата в 2-3 приема.

Нарушение обмена веществ: лактоацидоз (см. Раздел «Особенности применения»).

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина B12, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови.

Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза B12, если у пациента имеется мегалобластная анемия.

Со стороны нервной системы: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительного системы: 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 дозировки и суточная доза препарата в 2-3 приема во время или после приема пищи.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение показателей функции печени или гепатиты, полностью исчезают после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные аллергические реакции, включают 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 4 блистера 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](#).