

## **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](#).