

## **Состав**

*действующее вещество:* метформин;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 500 мг;

*вспомогательные вещества:* повидон, магния стеарат;

*пленочное покрытие:* гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол 4000.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства: таблетки по 500 мг:* круглые белые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с тиснением «М 500» с одной стороны и гладкие с другой стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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

## **Фармакодинамика**

Метформин - бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает в плазме крови как начальный уровень глюкозы, так и уровень глюкозы после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта.

Метформин действует тремя путями:

- приводит к снижению выработки глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах за счет улучшения захвата и утилизации периферической глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

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

При применении метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась. Кроме воздействия на уровень глюкозы в крови, метформин благоприятно влияет на липидный обмен. При приеме препарата в терапевтических дозах отмечено, что метформин снижает уровни общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

### **Фармакокинетика**

*Всасывание.* После приема метформин почти полностью абсорбируется в пищеварительном тракте, 20-30% выводится с калом. Время достижения максимальной концентрации (max) составляет 2,5 часа. Биодоступность составляет примерно 50-60%.

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. В контролируемых клинических исследованиях максимальные уровни метформина в плазме крови (C<sub>max</sub>) 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 в плазме крови, и достигается она примерно через то же время.

Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения.

Средний объем распределения (V<sub>d</sub>) 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 приема дозы 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;
- 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:
- обезвоживания 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 возникновения лактоацидоза, 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. 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 «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).* Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу метформина.

*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 пациентам с нарушением

функции почек, поскольку концентрации метформина в плазме крови могут возрасти. В случае необходимости следует взвесить возможность корректировки дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ОСТ могут повлиять на эффективность метформина.

## **Особенности применения**

*Лактоацидоз* 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 кумуляции 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.

Пациентам, получающим 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 лактатацидоза (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 ацидотического одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-либо симптомов 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 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, 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»).

*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 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 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 данным исследований 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**

Препарат не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, поскольку монотерапия метформином не вызывает гипогликемии.

Должны с осторожностью применять метформин в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид, 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, 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 для лечения диабета рекомендуется применять не метформин, а 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. 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 пациенты с нормальной функцией почек (СКФ  $\geq$  90 мл/мин).

*Монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами.*

Взрослые. Обычно начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки во время или после приема пищи.

Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует уменьшению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

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

В случае перехода с другой противодиабетического средства к лечению метформином необходимо прекратить прием другого противодиабетического средства.

*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 метформина 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в сыворотке крови.

*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»).

*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.

ШКФ (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	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		Применение метформина противопоказано.

## Дети

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Лекарственное средство Метформин Сандоз применять детям в возрасте от 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 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.

## 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. В случае развития лактатацидоза лечения необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), редкие ( $<1/10000$ ).

*Со стороны обмена веществ:* 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 - тошнота, рвота, диарея, метеоризм, отсутствие аппетита, боль в животе. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и, как правило, спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется медленное увеличение дозы и применение препарата 2-3 раза в сутки во время или после приема пищи.

*Со стороны пищеварительной системы:* редко - нарушение показателей функции печени или гепатиты, полностью исчезают после отмены метформина.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* редко - кожные аллергические реакции, включая сыпь, эритема, зуд, крапивницу.

## **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Специальные условия хранения не требуются.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

Таблетки по 500 мг: по 10 таблеток в блистере, по 12 блистеров в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Лек С. А.

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

95-010 Стрыков, ул. Подлипие, 16, Польша.

### **Источник инструкции**

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