

## **Состав**

*действующее вещество:* metformin hydrochloride;

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

*вспомогательные вещества:* гипромеллоза, повидон (К 25), магния стеарат, полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е 171).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* белые круглые выпуклые с обеих сторон таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм.

Противодиабетические препараты. Гипогликемические препараты за исключением инсулинов. Бигуаниды. Метформин. Код АТХ А10В А02.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия.

Действие метформина обусловлена тремя механизмами:

1. уменьшение выработки глюкозы в печени за счет угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза;
2. повышение чувствительности мышц к инсулину, улучшения захвата глюкозы периферическими тканями и ее утилизации;
3. замедление всасывания глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена за счет воздействия на гликогенсинтазы. Метформин улучшает функциональную активность всех известных в настоящее время видов транспортеров глюкозы (GLUT).

Метформин относится к группе бигуанидов, имеющих антигипергликемический активность и способствуют снижению уровня глюкозы в крови как натощак, так и после еды. Препарат стимулирует выработку инсулина, поэтому не вызывает гипогликемию.

Метформин оказывает благоприятное действие на обмен жиров: его применения в терапевтических дозах снижает уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов.

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

### Клиническая эффективность и безопасность

В ходе проспективного рандомизированного исследования (UKPDS) была установлена длительная польза регулярного контроля уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа.

Анализ данных, полученных у пациентов с избыточной массой тела, которым метформина гидрохлорид был назначен после того, как диетотерапия для них оказалась неэффективной, показал:

- статистически значимое уменьшение абсолютного риска развития диабетических осложнений у пациентов, получавших метформин гидрохлорид (29,8 случая/1000 пациенто-лет) по сравнению с отдельно взятой диетой (43,3 случая/1000 пациенто-лет),  $p = 0,0023$ , и по сравнению с суммарными показателями пациентов, получавших монотерапию производными сульфонилмочевины и инсулином (40,1 случая/1000 пациенто-лет),  $p = 0,0034$ ;
- статистически значимое уменьшение абсолютного риска летальности, связанной с сахарным диабетом: метформина гидрохлорид 7,5 случая/1000 пациенто-лет только диетотерапия 12,7 случая/1000 пациенто-лет ( $p = 0,017$ )
- статистически значимое уменьшение абсолютного риска летальности по всем причинам: у пациентов, принимавших метформина гидрохлорид 13,5 случая/1000 пациенто-лет по сравнению с отдельно взятой диетой 20,6 случая/1000 пациенто-лет ( $p = 0,011$ ) и по сравнению с суммарными показателями пациентов, получавших монотерапию производными сульфонилмочевины и инсулином 18,9 случая/1000 пациенто-лет ( $p = 0,021$ )
- статистически значимое уменьшение абсолютного риска развития инфаркта миокарда метформина гидрохлорид 11 случая/1000 пациенто-лет только диетотерапия 18 случаев/1000 пациенто-лет ( $p = 0,01$ ).

Предпочтение метформина гидрохлорида, применяемого как препарат второго выбора в комбинации с производными сульфонилмочевины, с точки зрения клинического результата не подтверждено.

У некоторых пациентов с сахарным диабетом I типа, метформина гидрохлорид применяли в комбинации с инсулином, однако клиническое преимущество такой комбинированной терапии официально не установлена.

### *Дети и подростки*

По данным контролируемых клинических испытаний, в ходе которых препарат в течение 1 года применяли небольшому количеству детей и подростков в возрасте от 10 до 16 лет, эффективность препарата по контролю уровня сахара крови была примерно такой же, как и у взрослых.

## **Фармакокинетика**

### Всасывания

После перорального применения метформина гидрохлорида  $T_{max}$  (максимальная концентрация) в плазме крови достигается через 2,5 часа. Биодоступность метформина гидрохлорида в лекарственной форме таблетки по 500 мг и 850 мг у здоровых добровольцев составляет 50-60%. После перорального применения неабсорбированная фракция, выделяется с фекалиями, составляет 20-30%.

После приема внутрь всасывание метформина гидрохлорида имеет насыщаемый и неполный характер. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейная.

При рекомендованных дозах и схемах применения метформина гидрохлорида равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 24-48 часов и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. В проведенных исследованиях  $C_{max}$  (среднее значение максимальной концентрации) в плазме крови не превышало 4 мкг/мл даже при применении максимальных доз. Не уменьшает степень и скорость всасывания метформина. После приема таблетки метформина гидрохлорида 850 мг максимальная концентрация в плазме крови уменьшалась на 40%, площадь под фармакокинетической кривой (AUC) уменьшалась на 25%, а время достижения максимальной концентрации в плазме крови увеличивался на 35 минут. Клиническое значение подобных эффектов не установлено.

### Распределение

Связывания метформина с белками плазмы крови незначительное.

Метформин гидрохлорид проникает в эритроциты. Максимальная концентрация препарата в крови ниже его максимальной концентрации в плазме крови, однако достигается в то же время.

Вероятно, эритроциты представляют собой второстепенную фазу распределения.

Средний объем распределения ( $V_d$ ) варьирует от 63 до 276 л.

### Метаболизм

Метформин выводится в неизмененном виде с мочой. Его метаболиты в организме человека не обнаружены.

### Выведение

Почечный клиренс метформина превышает 400 мл/мин, что свидетельствует о его выводе за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема внутрь период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часа.

При нарушении функции почек почечный клиренс сокращается пропорционально клиренсу креатинина, что увеличивает период его полувыведения и соответственно приводит к повышению уровня метформина в плазме крови.

### *Дети и подростки*

Испытания с разовыми дозами: у детей и подростков, которым однократно применяли метформина гидрохлорид в дозе 500 мг фармакокинетические параметры были сходны с таковыми у здоровых взрослых.

Испытания с многократным применением: данные ограничены только одним испытанием. После применения метформина гидрохлорида детям и подросткам повторно в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней наблюдалось сокращение максимальной концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) и общего воздействия ( $AUC_{0-t}$ ) примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению со взрослыми пациентами больными диабетом, получавших препарат повторно в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза подбирается индивидуально на основании содержания глюкозы в крови, клиническая значимость приведенных данных ограничена

### **Показания**

Лечение сахарного диабета II типа у взрослых и детей старше 10 лет, особенно при наличии избыточной массы тела, при неэффективности диетотерапии и физической нагрузки.

Для детей от 10 лет Сиофор® 500 можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с инсулином.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу.

Любой тип острого метаболического ацидоза (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз), диабетическая кома.

Почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин).

Острые состояния, способные негативно повлиять на функцию почек, например дегидратация, тяжелое инфекционное заболевание, 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, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Одновременное применение не рекомендуется.

*Этанол.*

В случае острой алкогольной интоксикации повышается риск лактатацидоза, особенно в случае голодания, недостаточного питания или печеночной недостаточности.

Употребление алкоголя и применения этанолсодержащих лекарственных средств следует избегать.

*Йодсодержащие контрастные вещества.*

Применение метформина необходимо прекратить на время процедуры или к ее проведению, и возобновить не ранее чем через 48 часов после завершения процедуры при условии, что был проведен контроль функции почек, в результате которого установлено, что функция почек стабильна (см. Раздел «Способ применения и дозы », « Особенности применения »).

Внутривенное применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может вызвать почечную недостаточность, и, как следствие, аккумуляцию метформина

и повышение риска развития лактоацидоза.

Одновременное применение, что требует особой предосторожности.

*Некоторые лекарственные средства* могут негативно влиять на функцию почек, повышает риск возникновения лактоацидоза, например нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-2), ингибиторы АПФ (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики. В начале, а также в процессе лечения такими препаратами в комбинации с метформином необходим тщательный мониторинг функции почек.

*Лекарственные средства, которые могут повлечь гипергликемию (например, глюкокортикоиды (системное и местное применение) и симпатомиметики.* Может возникнуть необходимость в частом контроле уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости дозу противодиабетического средства следует откорректировать на период применения и после отмены этих препаратов .

*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. Нужно рассмотреть необходимость корректировки дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ОСТ могут повлиять на эффективность метформина.

**Особенности применения**

## Лактоацидоз

Лактоацидоз - редкое, но серьезное нарушение обмена веществ, чаще всего возникает на фоне острого ухудшения функции почек, кардио-пульмональный патологии или сепсиса. Накопление метформина возникает на фоне острого нарушения функции почек и увеличивает риск возникновения лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильная диарея или рвота, лихорадка или ограниченное употребление жидкости) лечение метформином следует временно прекратить и рекомендуется обратиться к врачу.

Лечение пациентов, принимающих метформин, препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (гипотензивные препараты, диуретики или НПВП), следует начинать с осторожностью. Другими факторами риска возникновения лактоацидоза является злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность, недостаточный контроль диабета, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также совместное применение препаратов, которые могут вызвать лактоацидоз (см. разделы «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

## Диагноз

Пациенты и/или лица, осуществляющие наблюдение за пациентами, должны быть проинформированы о риске возникновения лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотического одышкой, болями в желудке, мышечными спазмами, астенией и гипотермией, переходящий в кому. В случае подозреваемых симптомов пациенту необходимо прекратить применение метформина и немедленно обратиться за медицинской помощью. Основанием для подтверждения диагноза есть такие изменения лабораторных показателей как уменьшение pH крови ( $< 7,35$ ), повышение содержания лактата в плазме крови ( $> 5$  ммоль/л), увеличение анионного интервала и соотношение лактат/пируват.

Врачи должны предупредить пациентов о риске развития и о симптомах лактатацидоза.

## Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, следует определить СКФ перед началом лечения, а также регулярно после начала лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»):

не реже 1 раза в год - у пациентов с нормальной функцией почек

Не реже 2-4 раз в год - у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы, а также пациентов пожилого возраста.

Метформин противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин, препарат следует временно прекратить при наличии состояний, которые могут влиять на функцию почек (см. раздел «Противопоказания»).

Нарушение функции почек у пациентов пожилого возраста развивается часто и протекает бессимптомно. Следует быть особенно осторожным в случаях, когда возникает риск нарушения функции почек, например, при применении антигипертензивных или мочегонных средств и в начале применения нестероидных противовоспалительных средств (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»).

### Введение йодсодержащих контрастных веществ.

Внутривенное применение рентгеноконтрастных средств может привести к нефропатии, вызванной контрастным веществом, в результате чего в организме накапливается метформин и повышается риск развития лактоацидоза.

Применение метформина необходимо прекратить на время процедуры или к ее проведению, и возобновить не ранее чем через 48 часов после завершения процедуры при условии, что был проведен контроль функции почек, в результате которого установлено, что функция почек стабильна (см. раздел «Способ применения и дозы »,« Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

### Хирургические вмешательства

Применение метформина гидрохлорида следует прекратить на период проведения операции под общим наркозом или со спинальной или эпидуральной анестезией. Продолжить терапию следует не ранее чем через 48 часов после хирургического вмешательства и при условии, что был проведен контроль функции почек, в результате которого установлено, что функция почек

стабильна.

### Другие меры

Всем пациентам следует придерживаться диетического питания с равномерным распределением углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела необходимо придерживаться низкокалорийной диеты. Стандартные для пациентов сахарным диабетом лабораторные исследования следует проводить регулярно. Монотерапия метформина гидрохлорид не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется соблюдать осторожность при комбинированном применении с инсулином и другими гипогликемическими препаратами для приема внутрь (например, препаратами сульфонилмочевины или меглитинидами) рекомендуется соблюдать осторожность.

### Педиатрическая популяция

Перед применением метформина гидрохлорида следует подтвердить диагноз сахарного диабета II типа. Метформина гидрохлорид не заменяет диету и ежедневные физические упражнения, которые нужно выполнять в соответствии с рекомендациями. Во время однолетних контролируемых клинических исследований влияния метформина на рост и развитие, а также на половое созревание не наблюдалось, но данные по этим показателям при длительном применении отсутствуют, из-за чего рекомендуется их тщательный контроль у детей, получающих метформина гидрохлорид, особенно в пубертатный период.

В контролируемых клинических исследованиях с участием детей было всего 15 детей 10-12 лет. Несмотря на то, что применение метформина гидрохлорида этим детям не отличалось по эффективности и безопасности от применения лицам старшего возраста, назначать метформина гидрохлорид детям от 10 до 12 лет следует с особой осторожностью.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Монотерапия метформина гидрохлорид не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять автотранспортом или другими механизмами. Но пациент должен быть проинформирован о том, что состояния гипогликемии могут возникать при комбинированном применении метформина гидрохлорида с другими гипогликемическими средствами (инсулин, препараты сульфонилмочевины, меглитиниды).

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

## Беременность

Неконтролируемый сахарный 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.

Исследования на животных не выявили негативного влияния на беременность, эмбриональное развитие, роды и послеродовое развитие. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности, следует отменить терапию метформином, сообщить врачу и назначить инсулинотерапию для поддержания уровня глюкозы в крови как можно ближе к нормальной, насколько это возможно, чтобы уменьшить риск пороков развития плода.

## Период кормления грудью

Метформин проникает в грудное молоко. У новорожденных/детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых применяют препарат, никаких эффектов метформина обнаружено не было.

Однако поскольку данных по применению препарата в подобных случаях недостаточно, женщинам, применяющим метформин, не рекомендуется кормить грудью. Решение о целесообразности отказа от грудного кормления следует принимать, учитывая как полезность грудного кормления, так и потенциальный риск нежелательного действия препарата на ребенка.

## Фертильность

Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг/кг/сут, что почти в 3 раза превышало максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

## **Способ применения и дозы**

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

*Монотерапия и комбинация с другими пероральными гипогликемическими средствами.*

Начальная доза составляет 1 таблетку, покрытую оболочкой, 2-3 раза в сутки, которую следует принимать во время или после еды. Через 10-15 суток дозу следует откорректировать в зависимости от показателей уровня сахара крови. Постепенное повышение дозы положительно влияет на переносимость препарата пищеварительным трактом. Максимальная суточная доза метформина гидрохлорида составляет 3 г, разделенная на 3 приема. При переводе с другой

пероральных противодиабетических средств на метформина гидрохлорид следует отменить предыдущее средство, а затем начать терапию в вышеуказанных дозах.

#### *Комбинация с инсулином.*

Для достижения лучшего контроля уровня глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза составляет одна таблетка, покрытая оболочкой 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

#### Дети в возрасте от 10 лет

##### *Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.*

Лекарственное средство Сиофор® можно применять детям в возрасте от 10 лет.

Начальная суточная доза составляет 500 мг или 850 мг метформина гидрохлорида 1 раз в сутки во время или после еды. Через 10-15 суток дозу следует откорректировать на основе данных о содержании глюкозы в крови. Постепенное повышение дозы улучшает переносимость препарата со стороны пищеварительного тракта. Максимальная суточная доза метформина гидрохлорида составляет 2 г в сутки, разделенная на 2-3 приема.

#### Пациенты пожилого возраста.

Из-за возможного нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста дозу препарата определяют на основе почечных проб. Необходим регулярный контроль функции почек (см. Раздел «Особенности применения»).

#### Почечная недостаточность

Следует определить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) перед началом лечения препаратами, содержащими метформин, а также не реже одного раза в год после начала лечения. У пациентов с повышенным риском дальнейшего осложнения почечной недостаточности, а также у пациентов пожилого возраста функцию почек следует проверять чаще, а именно каждые 3-6 месяцев.

| <b>ШКФ<br/>мл/мин</b> | <b>Общая максимальная суточная<br/>доза (должна быть разделена на<br/>2-3 приема)</b> | <b>Примечания</b> |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|

|       |         |                                                                                                                                                             |
|-------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89 | 3000 мг | Допустимое уменьшение дозы в связи со снижением функции почек.                                                                                              |
| 45-59 | 2000 мг | Перед началом лечения метформином следует пересмотреть факторы, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза (см. Раздел «Особенности применения»). |
| 30-44 | 1000 мг | Начальная доза должна составлять не более половины максимальной дозы.                                                                                       |
| < 30  |         | Метформин противопоказан                                                                                                                                    |

## Дети

Лекарственное средство можно применять детям в возрасте от 10 лет.

## Передозировка

При применении метформина гидрохлорида в дозах до 85 г гипогликемии не наблюдалось, но развивался лактоацидоз, который также может быть вызван передозировкой метформина гидрохлорида или сопутствующими факторами риска. Пациенты с признаками лактатацидоза требуют немедленной медицинской помощи в стационарных условиях. Самым действенным средством для выведения лактата и метформина является гемодиализ.

## Побочные реакции

При анализе побочных эффектов за основу приняты следующие значения частоты возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), иногда ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ), неизвестно (доступная информация не позволяет оценить частоту).

*Со стороны обмена веществ.*

Очень редко: лактоацидоз (см. Раздел «Особенности применения»).

Уменьшение всасывания витамина В12 и снижение его уровня в сыворотке крови при длительном применении метформина гидрохлорида. У пациентов с мегалобластическая анемия это следует рассматривать как возможную причину.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: нарушение вкуса.

*Со стороны пищеварительного тракта.*

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, потеря аппетита. Эти явления возникают в начале лечения и в большинстве случаев проходят самостоятельно. С целью их профилактики дозу метформина следует распределять на 2-3 приема и применять во время или после еды. Медленное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны пищеварительного тракта.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей.*

Очень редко: нарушение показателей функции печени или гепатиты, носят обратимый характер после отмены метформина гидрохлорида.

*Со стороны кожи и подкожно-жировой ткани.*

Очень редко: кожные реакции, например, покраснение, зуд, крапивница.

### Дети и подростки

Согласно опубликованным данным, опытом послерегистрационного применения и результатами контролируемых клинических исследований, в ходе которых препарат в течение 1 года применяли ограниченном количестве детей и подростков в возрасте 10-16 лет, побочные действия у этой группы по характеру и степени тяжести были подобны тем, что наблюдались у взрослых.

### Сообщение о возможных побочных реакциях

Сообщение о возможных побочных действиях после регистрации лекарственного средства играет важную роль. Это позволяет наблюдение за соотношением «польза/риск» применения лекарственного средства. Работники системы здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемые нежелательные реакции.

### **Срок годности**

5 лет.

## **Условия хранения**

Специальных условий хранения не требуется. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 10 таблеток, покрытых оболочкой в блистере, по 6 блистеров в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Берлин-Хеми АГ.

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

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

## **Источник инструкции**

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