

## **Состав**

*действующее вещество:* metformin;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 1000 мг;

*вспомогательные вещества:* повидон, магния стеарат; покрытие: гипромеллоза 2910, 5сПз; ПЕГ 6000; титана диоксид.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с риской с одной стороны.

## **Фармакотерапевтическая группа**

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 вызывает гипогликемического эффекта, опосредованного этим механизмом.

*Метформин действует тремя путями:*

- приводит к снижению продуцирования 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 гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Независимо от действия на гликемию, метформин проявляет положительный эффект на метаболизм липидов. Метформин снижает содержание общего

холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

В ходе исследований во время применения метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

### **Фармакокинетика**

*Всасывание.* После перорального приема метформина время достижения максимальной концентрации составляет около 2,5 часов. Абсолютная биодоступность метформина в форме таблеток по 500 мг или по 850 мг составляет приблизительно 50-60 % у здоровых добровольцев. После перорального применения фракция, которая не всосалась и выводится с калом, составляет 20-30 %.

После перорального применения абсорбция метформина является насыщающей и неполной.

Предусматривается, что фармакокинетика абсорбции метформина является нелинейной. При применении рекомендованных доз метформина и режимов дозирования стабильная концентрация в плазме крови достигается в течение 24-48 часов и составляет меньше 1 мкг/мл. В исследованиях максимальный уровень метформина в плазме крови не превышал 5 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и слегка замедляется.

После перорального применения дозы 850 мг наблюдалось снижение максимальной концентрации в плазме крови на 40 %, уменьшение площади под кривой «концентрация-время» – 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 максимальной концентрации в плазме крови и достигается приблизительно через такое же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения колеблется в диапазоне 63-276 л.

*Метаболизм.* Метформин выводится в неизмененном виде с мочой. Метаболитов у человека не выявлено.

*Выведение.* Почечный клиренс метформина составляет  $> 400$  мл/мин. Это указывает на выведение метформина путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часа. При нарушенной 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 и комбинированной терапии совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами, или совместно с инсулином для лечения взрослых.
- в качестве монотерапии или комбинированной терапии с инсулином для лечения детей старше 10 лет.

Для уменьшения осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела, в качестве препарата первой линии после неэффективной диетотерапии.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома;
- почечная недостаточность умеренной (стадия IIIb) и тяжелой степени или нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК)  $< 45$  мл/мин, или скорость клубочковой фильтрации (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 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.** Острая алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактоацидоза, особенно в случаях голодовки 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 повышения риска развития лактоацидоза.

Пациентам со СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> применение метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять раньше чем через 48 часов после исследования и только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

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 раньше чем через 48 часов после проведения исследования и только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

*Комбинации, которые следует применять с осторожностью.*

**Лекарственные средства, которые оказывают гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды 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 Метформин-Астрафарм.

*Диуретические средства, особенно петлевые диуретики, могут повышать риск развития лактоацидоза вследствие возможного снижения функции почек.*

## **Особенности применения**

*Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), которое может возникнуть в результате кумуляции метформина гидрохлорида. Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов, больных сахарным диабетом, с почечной недостаточностью или резким ухудшением функции почек. Необходимо проявлять осторожность в тех случаях, когда может ухудшаться функция почек, например в случае обезвоживания (сильная диарея или рвота), или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В случае возникновения перечисленных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.*

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

Лактоацидоз может проявляться в виде мышечных судорог, нарушения пищеварения, боли в животе и тяжелой астении. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно если ранее 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 каждом отдельном случае и оценки функции почек.

*Диагностика.* Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе, гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы. Диагностические показатели: лабораторное снижение pH крови, повышение сывороточной концентрации лактата выше 5 ммоль/л, увеличение анионного промежутка и

соотношения лактат/пируват. В случае развития лактоацидоза необходимо немедленно госпитализировать пациента. Врач должен предупредить пациентов о риске развития и симптомах лактоацидоза.

*Почечная недостаточность.* Так как метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения метформином необходимо проверять клиренс креатинина (можно оценить по уровню креатинина плазмы крови при помощи 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  $КК < 45$  мл/мин (СКФ  $< 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), применять метформин противопоказано.

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста наблюдается часто и протекает бессимптомно. Следует 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 НПВС. В таких случаях также рекомендуется проверять 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.

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.* Внутривенное применение рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может вызвать почечную недостаточность, и, как следствие, привести к кумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Пациентам со СКФ  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять раньше чем через 48 часов после исследования и только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

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 обновлять раньше чем через 48 часов после проведения исследования и только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

*Хирургические вмешательства.* Необходимо прекратить применение метформина за 48 часов до планового хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или перидуральной анестезией, и не обновлять раньше чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только при условии восстановления нормальной функции почек.

*Дети.* До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2 типа. По результатам исследований не выявлено влияние метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных относительно действия 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 с 10 до 12 лет.* По результатам исследований, эффективность и безопасность применения метформина детям 10-12 лет не отличались от таких при применении детям старшего возраста. Препарат следует назначать с особой осторожностью детям с 10 до 12 лет.

*Другие предупреждающие меры.* Пациентам необходимо придерживаться диеты, равномерного приема углеводов в течение суток. Пациентам с чрезмерной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена пациентов.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует быть осторожными 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, так как препарат не вызывает гипогликемии. Однако следует быть осторожными 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 в период беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Имеющиеся ограниченные данные применения метформина беременным женщинам не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили 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, чтобы уменьшить риск развития пороков плода.

#### *Кормление грудью.*

Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, находящихся на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных относительно безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется на протяжении терапии метформином. Решение относительно прекращения кормления грудью необходимо принимать с учетом преимуществ кормления грудью и потенциального риска побочных эффектов для ребенка.

#### *Фертильность.*

Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг/кг массы тела в сутки, что почти в 3 раза превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета за площадью 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 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 каждые 2 таблеток препарата, 500 мг на 1 таблетку препарата 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 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 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.*

Метформин-Астрафарм применяют детям старше 10 лет. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг метформина 1 раз в сутки во время или после

приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо 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 за 2-3 приема.

*У пациентов пожилого возраста возможно снижение функции почек, поэтому дозу метформина следует подбирать на основании оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно.*

*Пациенты с почечной недостаточностью.*

Метформин можно применять пациентам с умеренной почечной недостаточностью, стадия IIIa (КК 45-59 мл/мин или СКФ 45-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), только в случае отсутствия других факторов повышения риска развития лактоацидоза с последующей коррекцией 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**

Метформин-Астрафарм применяют детям старше 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 вызывать лактоацидоз. Лактоацидоз является неотложным состоянием, требующим лечения в стационаре. Наиболее эффективной мерой для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

## **Побочные реакции**

Наиболее 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 перечисленных побочных явлений рекомендуется медленное увеличение дозирования и применения суточной дозы препарата в 2-3 приема.

*Со стороны метаболизма:* лактоацидоз. 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:* нарушение вкуса.

*Со стороны пищеварительного тракта:* 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 пищеварительного тракта рекомендуется медленное уменьшение дозирования и применения суточной дозы препарата в 2-3 приема во время или после приема пищи.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* нарушение показателей функции печени или гепатиты, которые полностью исчезают после отмены метформина.

*Со стороны кожи:* кожные реакции, включающие эритему, зуд, крапивницу.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной; по 3 блистера в коробке из картона.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

ООО «АСТРАФАРМ».

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

08132, Украина, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

**Источник инструкции**

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