

## ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения МЕТФОРМИН

**Регистрационный номер:** ЛП-002189

**Торговое название препарата:** Метформин

**Международное непатентованное название (МНН):** метформин

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав:**

Каждая таблетка 500 мг содержит **Активное вещество:** метформина гидрохлорид - 500 мг.

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая - 15,0 мг, кроскармеллоза натрия - 30,0 мг, вода очищенная - 10,0 мг, повидон К-17 (поливинилпирролидон) - 40,0 мг, магния стеарат - 5,0 мг.

Каждая таблетка 850 мг содержит **Активное вещество:** метформина гидрохлорид - 850 мг.

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая - 25,5 мг, кроскармеллоза натрия - 51,0 мг, вода очищенная - 17,0 мг, повидон К-17 (поливинилпирролидон) - 68,0 мг, магния стеарат - 8,5 мг.

Каждая таблетка 1000 мг содержит **Активное вещество:** метформина гидрохлорид - 1000 мг.

**Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая - 30,0 мг, кроскармеллоза натрия - 60,0 мг, вода очищенная - 20,0 мг, повидон К-17 (поливинилпирролидон) - 80,0 мг, магния стеарат - 10,0 мг.

**Описание:**

Таблетки 500 мг - круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с риской с одной стороны и фаской с двух сторон.

Таблетки 850 мг - овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской с одной стороны.

Таблетки 1000 мг - овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской с одной стороны.

**Фармакотерапевтическая группа:**

Гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения.

**Код АТХ:** А10ВА02

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизиацию глюкозы клетками. Тормозит глюконогенез в печени. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, действуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

**Фармакокинетика**

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно- кишечного тракта достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых субъектов составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При почечной недостаточности он возрастает, появляется риск кумуляции препарата.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:

- у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или с инсулином;
- у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжёлые инфекционные заболевания, шок;
- клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (в том числе, сердечная или дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»);
- печёночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беременность;
- лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного

вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

- соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);

- детский возраст до 10 лет.

### С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания.

**ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия.

Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близко к норме для снижения риска возникновения пороков развития плода.

Метформин выводится с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано. Решение о прекращении кормления грудью должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Таблетки следует принимать внутрь, проглатывать целиком, не разжевывая, во время или непосредственно после еды, запивая достаточным количеством воды.

Взрослые: монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами:

- Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови.
- Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на три приема.
- Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.
- Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг/сут, могут быть переведены на прием препарата 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода с приёма другого гипогликемического средства необходимо прекратить приём другого средства и начать приём препарата Метформин в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином:

Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Метформин 500 мг или 850 мг составляет одну таблетку 2-3 раза в сутки, препарата Метформин 1000 мг - одну таблетку 1 раз в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови.

Дети и подростки: у детей с 10-летнего возраста препарат Метформин может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.

Пациенты пожилого возраста: из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год).

Длительность лечения определяет врач. Не рекомендуется прерывание приема препарата без указания лечащего врача.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

Очень частые: ≤ 1/10

Частые: ≥ 1/100, < 1/10

Нечастые: ≥ 1/1000, < 1/100

Редкие: ≥ 1/10 000, < 1/10000

Очень редкие: < 1/10 000

Неизвестные: не могут оцениваться при имеющихся данных. Побочное действие представлено в порядке снижения значимости.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень редко: лактоацидоз (см. «Особые указания»).

При длительном приёме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: нарушение вкуса

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и

отсутствие аппетита.

Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза в день во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень редко: кожные реакции такие, как эритема, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень редко: нарушение показателей функции печени и гепатит; после отмены метформина эти нежелательные явления полностью исчезают.

Опубликованные данные, постмаркетинговые данные, а так же контролируемые клинические исследования в ограниченной детской популяции в возрастной группе 10-16 лет показывают, что побочные эффекты у детей по характеру и тяжести схожи с таковыми у взрослых пациентов.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Симптомы: при применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) гипогликемии не наблюдалось, однако отмечалось развитие лактоацидоза.

Значительная передозировка метформина или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактоацидоза (см. «Особые указания»).

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, пациента срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

Противопоказанные комбинации

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение метформином необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печёночной недостаточности.

Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем концентрации глюкозы в крови. Глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики: однократный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если КК ниже 60 мл/мин. Назначаемые в виде инъекций бета<sub>2</sub>-адреномиметики: повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета<sub>2</sub>-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие гипотензивные лекарственные средства могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин повышает абсорбцию и С<sub>max</sub> метформина.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хиинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его С<sub>max</sub>.

**Юридический адрес:** **445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11. Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий): 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6**
**Тел./факс: (84862) 3-41-09, 7-18-51**
**E-mail: ozon\_pharm@samtel.ru**
**www.ozonpharm.ru**

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Лактоацидоз

Лактоацидоз является редким, но серьёзным (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали, в основном, у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печёночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией, что может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови (менее 7,25), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять КК: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2-4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с КК на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при одновременном применении гипотензивных препаратов, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Дети и подростки

Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения метформином.

В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако, в виду отсутствия долгосрочных данных, рекомендован тщательный контроль последующего влияния метформина на эти параметры у детей, особенно в период полового созревания.

Наиболее тщательный контроль необходим у детей в возрасте 10-12 лет.

Другие меры предосторожности:

Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать низкокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут).

Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом).

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Монотерапия препаратом Метформин не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производными сульфонилмочевины, репаглинидом, инсулином), при которой ухудшается способность к управлению транспортными средствами и занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

**ФОРМА ВЫПУСКА**

Таблетки 500 мг, 850 мг, 1000 мг.

По 10, 20, 25, 30 или 60 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 100 или 120 таблеток в банки полимерные для лекарственных средств.

Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.