

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**18.05.2016 № 453**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/11506/01/01**

**ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**23.03.2021 № 548**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского применения лекарственного средства**

**МЕТАМИН® SR**  
**(METAMIN® SR)**

**Состав:**

*действующее вещество:* метформина гидрохлорид (metformin hydrochloride);

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 500 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, этилцеллюлоза, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

**Лекарственная форма.** Таблетки пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого цвета, овальной формы, гладкие с обеих сторон.

**Фармакотерапевтическая группа.** Пероральные гипогликемизирующие средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТХ А10В А02.

**Фармакологические свойства.**

*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 счёт ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Основным действием метформина гидрохлорида, кроме гипогликемического, является стабилизация или незначительная потеря массы тела.

Независимо от своего действия на гликемию, таблетки метформина с немедленным высвобождением проявляют позитивный эффект на метаболизм липидов. В частности, снижают содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Подобный эффект не наблюдался при применении таблеток пролонгированного действия, вероятно, в связи с

применением препарата вечером. Из-за этого также может наблюдаться повышение содержания триглицеридов.

#### *Фармакокинетика.*

*Всасывание.* После перорального приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением, абсорбция метформина значительно замедляется по сравнению с таблетками метформина с немедленным высвобождением. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) составляет 7 часов ( $T_{max}$  для таблеток с немедленным высвобождением составляет 2,5 часа).

При равновесном состоянии, как и при применении таблеток с немедленным высвобождением, максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и площадь под кривой AUC увеличиваются непропорционально к введенной внутрь дозе.

AUC после однократного приема внутрь 2000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с пролонгированным высвобождением аналогично AUC, что наблюдается после приема 1000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с немедленным высвобождением два раза в сутки.

Колебания  $C_{max}$  и AUC у отдельных субъектов в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением по сравнению с колебаниями, которые наблюдаются в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением.

После приема таблеток с пролонгированным высвобождением натошак наблюдалось снижение AUC на 30 % ( $C_{max}$  и  $T_{max}$  остаются неизменными).

Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не меняется в зависимости от состава пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с пролонгированным высвобождением.

*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 самое 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 дозы 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.

#### *Особенные группы пациентов.*

##### *Почечная недостаточность.*

Имеются ограниченные данные относительно пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности, поэтому невозможно точно оценить системную экспозицию метформина в этой группе пациентов в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому необходимо корректирование дозы в соответствии с клинической эффективностью/переносимостью (см. раздел «Способ применения и дозы»).

## **Клинические характеристики.**

### ***Показания.***

- Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточной массой тела и с НТГ\* и/или НГН\*, и/или повышенным уровнем HbA1C, которые имеют:
  - высокий риск развития явного (манифестного) сахарного диабета 2 типа (см. раздел «Фармакодинамика»);
  - прогрессирующие нарушения углеводного обмена несмотря на модификацию активного образа жизни в течение от 3 до 6 месяцев.

Лечение препаратом Метамин®SR должно быть основано на оценке риска, что включает соответствующие меры контроля гликемии и свидетельство высокого риска со стороны сердечно-сосудистой системы.

Параллельно с началом применения метформина необходимо продолжать изменения образа жизни, за исключением тех случаев, когда пациент неспособен к таким изменениям по медицинским причинам.

\*НТГ: Нарушенная толерантность к глюкозе; НГН: Нарушенная гликемия натощак

- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, особенно у больных с избыточной массой тела, когда лишь диетотерапия и физические нагрузки не обеспечивают адекватный гликемический контроль. Метамин®SR можно применять как монотерапию или в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами, или совместно с инсулином.

### ***Противопоказания.***

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая прекома;
- почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин.);
- острые состояния, которые протекают 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 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, которые не рекомендуются применять.*

**Алкоголь.** Алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактоацидоза, особенно в случаях голодания или соблюдения низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности.

**Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества.** Пациентам применение метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять раньше чем через 48 часов после исследования, только после повторного оценивания и получения нормального результата функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

*Комбинации, которые следует применять с осторожностью.*

Некоторые лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 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, которые оказывают гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики, хлорпромазин).** Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу метформина гидрохлорида.

**Ингибиторы АПФ** могут снижать уровень глюкозы в крови. В случае необходимости следует откорректировать дозировку препарата во время совместной терапии.

**Транспортеры органических катионов (ОСТ).**

Метформин является субстратом обоих типов транспортеров ОСТ1 и ОСТ2.

Сопутствующее применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (такими как верапамил) может снижать 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 почечное выведение метформина с последующим увеличением концентрации метформина в плазме крови;
- ингибиторами обоих ОСТ1 и ОСТ2 (такими как кризотиниб, олапариб) может повлиять на эффективность и почечное выведение метформина.

Поэтому рекомендуется проявлять особенную осторожность при сопутствующем применении этих препаратов с метформином, особенно у пациентов с нарушением функции почек, поскольку концентрации метформина в плазме крови могут повыситься. 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, которое чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит накопление метформина, которое увеличивает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильной диареи или рвоты, лихорадки или уменьшения употребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, которые получают 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 употребление алкоголя, печеночную недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее 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, которые осуществляют за ними уход, должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза. Характерными признаками лактоацидоза являются ацидозная одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления любого симптома возникновения лактоацидоза пациент должен прекратить применение метформина и немедленно обратиться к врачу.

Диагностические результаты лабораторных исследований – снижение рН крови (< 7,35), повышение сывороточной концентрации лактата (> 5 ммоль/л) и увеличение анионного промежутка и соотношения лактат/пируват.

*Почечная недостаточность.* 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 прекращено 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»).

*Пациенты пожилого возраста.*

Через ограниченные данные по терапевтической эффективности применения для уменьшения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала у пациентов в возрасте от 75 лет, таким пациентам назначение метформина не рекомендуется.

*Йодсодержащие рентгенконтрастные вещества.* Внутривенное введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контраст-индуцированную нефропатию, что приводит к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Пациентам применение

метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее, чем через 48 часов после исследования, только после повторного оценивания и получения нормального результата 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 и только после оценивания и получения нормального результата функции почек.

*Другие меры предосторожности.* Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерное распределение приема углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемию, однако следует быть осторожным при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это нормальное явление и не имеет клинического значения.

*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 рекомендуется не применять метформин для лечения нарушений гликемического контроля или диабета. Для лечения диабета рекомендуется применять 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, которые находились на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, 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, исходя из расчета площади поверхности тела.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Метформина гидрохлорид не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работу с другими механизмами, поскольку монотерапия препаратом не вызывает гипогликемию.

Однако, следует с осторожностью применять метформин в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, меглитидины) в связи с риском развития гипогликемии.

***Способ применения и дозы.***

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

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа.

Метформин следует назначать только тогда, когда изменения в образе жизни в течение 3-6 месяцев не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

Лечение следует начинать с одной таблетки препарата Метамин®SR 500 мг 1 раз в сутки во время приема пищи вечером.

Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в крови (значение ОГТТ (оральный глюкозотолерантный тест) и/или содержания глюкозы в плазме крови натощак и/или HbA1c должны быть в норме). Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза составляет 4 таблетки (2000 мг) 1 раз в сутки во время приема пищи вечером.

Рекомендуется регулярно контролировать (каждые 3-6 месяцев) гликемический статус (значение ОГТТ и/или содержания глюкозы в плазме крови натощак, и/или HbA1c), а также факторы риска для принятия решения о необходимости продления, изменения или прекращения лечения.

Также необходимо проводить повторную оценку лечения, если пациент впоследствии внедряет улучшение питания и/или физические нагрузки или если изменения состояния здоровья пациента позволяют изменить образ жизни.

*Моноterapia или комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами.*

Рекомендованная начальная доза – 500 мг (1 таблетка) в сутки.

Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза составляет 2000 мг (4 таблетки) в сутки.

Дозу препарата принимать 1 раз в сутки во время приема пищи вечером, увеличивая на 500 мг каждые 10-15 дней до 2000 мг. Если необходимого уровня гликемии нельзя достичь при применении Метамин®SR в дозе 2000 мг, которую принимает пациент 1 раз в сутки, пациенту следует применять Метамин®SR в дозе 1000 мг 2 раза в сутки во время приема пищи. Если необходимого уровня гликемии не достигнуто, можно применять таблетки метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением в максимальной рекомендуемой дозе 3000 мг в сутки.

Для пациентов, которые уже лечились метформином, начальная доза препарата Метамин®SR, таблеток с пролонгированным высвобождением, должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с немедленным высвобождением. Пациентам, получающим терапию метформином в дозе выше 2000 мг в сутки, не рекомендуется переходить на терапию Метамин®SR.

В случае перехода на препарат Метамин®SR, таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг, необходимо прекратить прием другого противодиабетического препарата для перорального применения.

*Комбинированная терапия в сочетании с инсулином.*

Для достижения лучшего контроля за уровнем глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза Метамин®SR составляет 500 мг (1 таблетка) в сутки во время приема пищи вечером, тогда как дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста возможно ухудшение функции почек, поэтому дозу метформина необходимо подбирать на основании оценки функции почек, которую следует проводить регулярно (см. раздел «Особенности применения»).

Преимущество уменьшения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала не было установлено у пациентов в возрасте от 75 лет (см. Раздел «Фармакодинамика»), поэтому таким пациентам не рекомендуется назначение метформина (см. раздел «Особенности применения»).

*Почечная недостаточность.* СКФ следует оценивать до начала лечения лекарственными средствами, которые содержат метформин, и после начала лечения по крайней мере ежегодно. Пациентам с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и пациентам пожилого возраста, следует проводить тщательный мониторинг функции почек как можно чаще, например, каждые 3-6 месяцев.

| СКФ | Общая максимальная | Дополнительные рекомендации |
|-----|--------------------|-----------------------------|
|-----|--------------------|-----------------------------|

| (мл/мин) | суточная доза |   |
|----------|---------------|---|
| 60-89    | 2000 мг       | В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность уменьшения дозы.  |
| 45-59    | 2000 мг       | Следует проанализировать факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особенности применения») до начала лечения метформином. |
| 30-44    | 1000 мг       | Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.  |
| <30      | -             | Употребление метформина противопоказано.  |

#### *Дети.*

Препарат не применять детям, поскольку нет клинических данных относительно этой возрастной группы пациентов.

#### ***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 вызвать появление лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием. В случае развития лактоацидоза лечение Метамин®SR необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. Самым эффективным способом для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

#### ***Побочные реакции.***

Побочные реакции у пациентов, которые применяли метформина гидрохлорид пролонгированного действия были подобными по природе и степени тяжести до таких у пациентов, которые применяли метформина гидрохлорид с немедленным высвобождением активного вещества. Самыми частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно.

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 ( $< 1/10000$ ).

#### *Нарушение обмена веществ.*

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

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина В<sub>12</sub>, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови. Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза В<sub>12</sub>, если у пациента имеется мегалобластная анемия.

#### *Со стороны нервной системы.*

Часто: нарушение вкуса.

#### *Со стороны пищеварительного тракта.*

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 пищеварительного тракта рекомендуется медленное увеличение дозы препарата.

#### *Со стороны гепатобилиарной системы.*

Очень редко: отдельные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитов, которые полностью исчезают после отмены метформина.

#### *Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Очень редко: кожные аллергические реакции, включая высыпания, эритему, зуд, крапивницу.

#### ***Срок годности.***

3 года.

**Условия хранения.**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.**

По 7 таблеток в блистере; по 4 блистера в картонной упаковке.

По 15 таблеток в блистере; по 2 или 6 блистеров в картонной упаковке.

**Категория отпуска.**

По рецепту.

**Производитель.**

ООО «КУСУМ ФАРМ».

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

40020, Украина, Сумская область, г. Сумы, ул. Скрябина, 54.

**Дата последнего пересмотра.**

23.03.2021 № 548