

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сиофор 500, 500 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: метформин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 500 мг метформина (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Сиофор 500 применяется у взрослых и детей старше 10 лет для лечения сахарного диабета 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:

- взрослые: в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или инсулином;
- дети с 10 лет: в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

Препарат Сиофор 500 применяется у взрослых для профилактики сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования

*Взрослые с нормальной функцией почек (клиренс креатинина (КК)  $\geq 90$  мл/мин)*

*Монотерапия или в составе комбинированной терапии в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа*

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

Через каждые 10–15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению количества и уменьшению выраженности нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сутки. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема.

Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000–3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг.

В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор 500 в дозе, указанной выше.

#### *В комбинации с инсулином*

Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Сиофор 500 составляет 500 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови.

#### *Монотерапия при предиабете*

Обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг.

Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата.

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты*

Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор 500 подбирают в зависимости от функции почек. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2–4 раз в год).

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30–59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний/факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза.

Пациенты с КК 30–44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45–59 мл/мин максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев – в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформином, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3–6 месяцев).

Если КК ниже 30 мл/мин, прием метформина должен быть немедленно прекращен.

КК мл/мин	Максимальная суточная доза (разделенная на 2-3 приема)	Комментарии
60–89	3000 мг	Доза может быть уменьшена при снижении функции почек.
45–59	2000 мг	Перед началом терапии метформином следует учесть все факторы, увеличивающие риск лактоацидоза. (см. раздел 4.4.).  Начальная доза не должна составлять более половины максимальной суточной дозы.
30–44	1000 мг	
< 30	-	Прием метформина противопоказан.

### Дети

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

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте от 0 до 10 лет не установлены. Данные отсутствуют.

#### Способ применения

Для приема внутрь.

#### *Продолжительность лечения*

Препарат Сиофор 500 следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

### **4.3. Противопоказания**

- гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел 4.4);
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- 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 4.5);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки);
- детский возраст до 10 лет.
- беременность.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

- у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза;
- у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30–59 мл/мин);
- в период грудного вскармливания;
- детский возраст от 10 до 12 лет.

##### Особые указания

###### Лактоацидоз

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

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, тяжелое инфекционное заболевание, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с выраженной гипоксией и одновременный прием препаратов, которые могут вызывать развитие лактоацидоза (см. раздел 4.5). Это 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 7,35), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу.

###### Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено во время проведения хирургических операций под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия метформином может быть продолжена не ранее чем через 48 ч после хирургической операции или возобновления приема пищи при условии, что функция почек была обследована и признана стабильной.

### *Функция почек*

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина:

- не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек;
- не менее 2-4 раз в год у пациентов с значениями клиренса креатинина в пределах нижней границы нормы, а также у пациентов пожилого возраста;
- каждые 3-6 месяцев у пациентов с клиренсом креатинина 45–59 мл/мин;
- каждые 3 месяца у пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин.

В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. Препарат Сиофор 500 следует временно отменить при наличии состояний, которые могут изменять функцию почек (см. раздел 4.3).

Снижение функции почек часто наблюдается у пациентов пожилого возраста и протекает бессимптомно. Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функции почек у пожилых пациентов, при дегидратации (хроническая или тяжелая диарея, многократные приступы рвоты), при одновременном применении гипотензивных лекарственных средств, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.

### *Сердечная недостаточность*

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг сердечной функции и функции почек во время приема метформина.

Прием метформина при острой сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

### *Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств*

Внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может привести к развитию почечной недостаточности и кумуляции метформина, что повышает риск развития лактоацидоза. Метформин необходимо отменить, в зависимости от функции почек, за 48 ч до или во время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, и не возобновлять прием ранее 48 ч после него, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана стабильной.

### *Другие меры предосторожности*

- Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную 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, репаглинидом и др.).

Метформин может снижать уровень витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови. Риск снижения содержания витамина В<sub>12</sub> возрастает с повышением дозы метформина, увеличением продолжительности лечения и/или у пациентов с наличием факторов риска, о которых известно, что они вызывают дефицит витамина В<sub>12</sub>. В случае подозрения на дефицит витамина В<sub>12</sub> (например, при анемии или нейропатии) следует осуществлять мониторинг содержания витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови. У пациентов с наличием факторов риска в отношении дефицита витамина В<sub>12</sub> может потребоваться регулярный мониторинг. Лечение метформином следует продолжать до тех пор, пока оно переносится пациентом и нет противопоказаний; соответствующее лечение, корректирующее дефицит витамина В<sub>12</sub>, следует проводить согласно актуальным клиническим руководствам.

Применение препарата Сиофор 500 рекомендовано для профилактики сахарного диабета 2 типа лицам с предиабетом и дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, такими как:

- возраст менее 60 лет;
- индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>;
- гестационный сахарный диабет в анамнезе;
- семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени;
- повышенная концентрация триглицеридов;
- сниженная концентрация холестерина ЛПВП;
- артериальная гипертензия.

Метформин не влиял на фертильность самцов и самок крыс при применении в дозах, вдвое превышающих максимальную рекомендованную суточную дозу для человека.

### Дети

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 детям в возрасте 10 - 12 лет.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

##### Противопоказанные комбинации

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства:* на фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с 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 не было выявлено ухудшения функции почек.

##### Нерекомендуемые комбинации

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

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

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

##### Комбинации, требующие осторожности

Некоторые лекарственные препараты (например, *НПВП*, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, *ингибиторы АПФ*, *антагонисты рецепторов ангиотензина II* и *диуретики*, особенно «петлевые») могут оказывать негативное воздействие на функцию почек, что может увеличить риск возникновения лактоацидоза. В начале и на фоне лечения такими препаратами в комбинации с метформином необходим тщательный мониторинг функции почек.

*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. Во время терапии ГКС и после ее прекращения требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

*Диуретики:* одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует начинать терапию метформином при КК менее 60 мл/мин.

*Инъекционные формы бета<sub>2</sub>-адреномиметиков:* 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 концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

*Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента,* 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  $C_{\max}$  метформина.

*Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин),* секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его  $C_{\max}$ .

*Транспортеры органических катионов (ОСТ)*

Метформин является субстратом обоих транспортеров ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (*верапамил*) может уменьшать эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (*рифампицин*) может увеличивать абсорбцию метформина в ЖКТ и его эффективность;
- ингибиторами ОСТ2 (*циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, кризотиниб, олапариб, даклатасвир, вандетаниб*) могут уменьшать почечную элиминацию метформина и таким образом приводить к увеличению плазменной концентрации метформина.

В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, когда эти лекарственные препараты принимаются одновременно

с метформином, так как возможно повышение плазменной концентрации метформина.

При необходимости может быть рассмотрен вопрос о коррекции дозы метформина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять эффективность метформина.

Некоторые лекарственные средства способны оказывать гипергликемическое действие и приводить к ухудшению гликемического контроля. К таким лекарственным средствам относятся *фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, гормоны щитовидной железы*. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств у пациентов, получающих метформин, возможно снижение его эффективности.

#### **4.6. Фертильность, беременность, лактация**

##### Беременность

Применение метформина во время беременности противопоказано. Неконтролируемый сахарный диабет во время беременности может приводить к увеличению риска возникновения врожденных аномалий и перинатальной смертности.

Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что применение 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 при предиабете и сахарном диабете 2 типа, применение метформина должно быть прекращено, и в случае сахарного диабета 2 типа – назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска развития мальформации плода.

Пациентку с сахарным диабетом следует проинформировать о необходимости поставить в известность врача в случае наступления беременности.

##### Лактация

Метформин проникает в грудное молоко. Нежелательные реакции у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались.

Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано. Решение о прекращении грудного вскармливания должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

## Фертильность

Метформин не влиял на фертильность самцов и самок крыс при введении в дозах до 600 мг/кг/день, что примерно в три раза превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека.

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Монотерапия метформином 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 (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид и др).

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возможные на фоне терапии метформином, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

#### *Нарушения метаболизма и питания*

Часто: снижение содержания/дефицит витамина В<sub>12</sub> (см. раздел 4.4).

Очень редко: лактоацидоз (требуется прекращения лечения). Симптомы лактоацидоза (см. раздел 4.4).

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

#### *Желудочно-кишечные нарушения*

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита.

Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределять на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, проходящие после прекращения приема метформина.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Очень редко: кожные реакции, например, эритема, зуд, кожная сыпь.

Дети

Согласно данным, полученным в ходе пострегистрационного применения и результатам контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10–16 лет характер и выраженность нежелательных реакций сопоставима с таковыми для взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: + (374 10) 20-05-05, + (374 96) 22-05-05

Электронная почта: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.pharm.am](http://www.pharm.am)

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: + (996 312) 21-92-78

Телефон общего отдела: +(996 312) 21-05-08

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

При применении метформина в дозе до 85 г (в 42,5 раза превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительная передозировка или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактоацидоза (см. раздел 4.4).

##### Лечение

В случае появления признаков лактоацидоза, прием препарата 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.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1. Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; гипогликемические средства, кроме инсулинов; бигуаниды.

Код АТХ: A10BA02

### Механизм действия

Метформин повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками (особенно в мышечной ткани). Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу.

Увеличивает транспортную емкость нескольких типов мембранных переносчиков глюкозы.

### Фармакодинамические эффекты

Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых людей. Оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается. Клинические исследования показали также эффективность метформина для профилактики сахарного диабета у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, у которых изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

После приема внутрь метформин абсорбируется из ЖКТ достаточно полно. Доля невсосавшегося метформина, обнаруженного в кале, составляет 20-30%. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. Максимальная концентрация ( $C_{\max}$ ) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме крови достигается через 2,5 ч. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24-48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев составляет 50–60 %. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

### Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови.  $C_{\max}$  в крови ниже  $C_{\max}$  в плазме крови и достигается примерно за то же время. Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой

вторичный компартмент распределения метформина. Средний объем распределения составляет 63–276 л.

#### Биотрансформация

Подвергается метаболизму в очень слабой степени, метаболитов в организме не обнаружено.

#### Элиминация

Выводится преимущественно почками в неизмененном виде. Клиренс метформина у здоровых добровольцев составляет более 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 ч.

#### Почечная недостаточность

При нарушении функции почек клиренс метформина уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, соответственно, период полувыведения увеличивается, концентрация метформина в плазме крови повышается, повышается риск его кумуляции.

#### Дети

При однократном применении в дозе 500 мг у детей фармакокинетические параметры метформина были сходны с таковыми у здоровых взрослых.

При многократном применении в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней у детей  $C_{\max}$  и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC<sub>0-t</sub>) метформина были снижены примерно на 33% и 40% соответственно, по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом, которые получали метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза метформина подбирается индивидуально на основании показателей гликемического контроля, полученные данные имеют ограниченную клиническую значимость.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности особый вред для человека не выявлен.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

*Ядро:*

гипромеллоза

повидон (значение K=25)

магния стеарат

*Пленочная оболочка:*

гипромеллоза

макрогол 6000

титана диоксид, Е 171

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) [ПВХ-пленка/фольга алюминиевая].

По 3, 6 или 12 блистеров с листком-вкладышем в картонной пачке.

## **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом**

Особые требования отсутствуют.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Германия

Берлин-Хеми АГ

Глиникер Вег 125

12489 Берлин



## **7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной»,  
Блок Б

Телефон: + 7 (495) 785-01-00

Факс: + 7 (495) 785-01-01

Электронная почта: office-russia@berlin-chemie.com

Республика Армения

Представительство Берлин-Хеми АГ

Адрес: 0010, г. Ереван, ул. Арами, д. 4, кв. 3

Телефон: + (374 11) 500-771, +(374 11) 500-773

Факс: + (374 11) 500-772

Электронная почта: office-armenia@berlin-chemie.com

Республика Казахстан

Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050051, г. Алматы, ул. Луганского, д. 54, коттедж № 2

Телефон: +7 (727) 244-61-83, +7 (727) 244-61-84, +7 (727) 244-61-85

Эл. почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Кыргызская Республика

Представительство Берлин-Хеми АГ

Адрес: 720011, г. Бишкек, ул. Шопокова, д. 121/1, БЦ «Red Centre», офис 415, 417

Телефон: +(996 312) 30-60-81, +(996 312) 30-60-85

Электронная почта: bckyrbis@berlin-chemie.com

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(004061)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 19.12.2023

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Синофор 500 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>