

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕТФОРМІН

(METFORMIN)

Склад:

діюча речовина: metformin hydrochloride;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду в перерахуванні на 100 % речовину 500 мг, 850 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини:

таблетки по 500 мг або 850 мг: натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний; склад плівкової оболонки: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, тальк, титану діоксид (E171), пропіленгліколь;

таблетки по 1000 мг: повідон, магнію стеарат; склад плівкової оболонки: гіпромелоза, поліетиленгліколь 6000, поліетиленгліколь 400.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 500 мг та 850 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, круглої форми білого або майже білого кольору, з двоопуклою поверхнею, зі скошеними краями;

таблетки по 1000 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, капсулоподібної форми, з двоопуклою поверхнею, з рисою з обох боків.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди.

Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові

як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування гліюконеогенезу та гліюгенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез гліюгену, впливаючи на гліюгенсинтетазу. Збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози.

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін позитивно впливає на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні в терапевтичних дозуваннях у ході контрольованих середньо- або довготривалих клінічних досліджень: метформін знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

У ході клінічних досліджень під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалася стабільною або помірно знижувалася.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації ($C_{\max}$) становить близько 2,5 години ($T_{\max}$). Абсолютна біодоступність метформіну у формі таблеток 500 мг або 800 мг становить приблизно 50-60 % у здорових добровольців. Після перорального застосування фракція, що не всмокталася та виводиться з калом, становить 20-30 %.

Після перорального застосування абсорбція метформіну є насичуваною і неповною.

Передбачається, що поглинання метформіну є нелінійним. При застосуванні метформіну в рекомендованих дозах і режимах дозування стабільна концентрація у плазмі крові досягається протягом 24-48 годин і становить менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальні рівні метформіну у плазмі крові ($C_{\max}$) не перевищували 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується і дещо уповільнюється.

Після перорального застосування у дозі 850 мг спостерігалось зниження максимальної концентрації у плазмі крові на 40 %, зменшення AUC – на 25 % і збільшення на 35 хвилин часу досягнення максимальної концентрації у плазмі крові. Клінічна значущість цих змін невідома.

Розподіл.

Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація у крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, тоді як час досягнення приблизно однаковий. Еритроцити, найімовірніше, являють собою вторинний компартмент розподілу метформіну. Середній об'єм розподілу (V_d) коливається у

діапазоні 63–276 л.

Метаболізм.

Метформін виводиться у незміненому вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення.

Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому період напіввиведення становить приблизно 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність.

Наявні обмежені дані щодо пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності, тому неможливо точно оцінити системну експозицію метформіну в цій групі пацієнтів порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Тому необхідне коригування дози згідно з клінічною ефективністю/переносимістю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти.

В результаті проведення дослідження однократної дози 500 мг метформіну гідрохлориду фармакокінетичний профіль у пацієнтів педіатричної популяції був аналогічним такому у здорових дорослих.

Дані щодо застосування багаторазових доз обмежені одним дослідженням.

Після повторного введення 500 мг метформіну двічі на добу протягом 7 днів у пацієнтів педіатричної популяції пікова концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) та системна експозиція (AUC_{0-t}) знижувалися приблизно на 33 % та 40 % відповідно порівняно з такими у дорослих пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували повторні дози 500 мг два рази на день протягом 14 днів.

Оскільки доза титрується індивідуально на основі глікемічного контролю, вищезазначена інформація має обмежене клінічне значення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла:

- як монотерапія або у складі комбінованої терапії сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами чи сумісно з інсуліном для лікування дорослих;
- як монотерапія або у складі комбінованої терапії з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень цукрового діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетична прекома;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30_мл/хв);
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендується застосовувати.

Алкоголь. Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо при голодуванні, недоїданні або печінковій недостатності.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю. Деякі лікарські засоби, наприклад, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або їх використанні в комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові,

особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Метформіну.

Транспортери органічних катіонів (ОСТ)

Метформін є субстратом обох транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Супутнє застосування метформіну з:

- інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність метформіну;
- індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;
- інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може знизити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;
- інгібіторами обох ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується виявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки концентрації метформіну в плазмі крові можуть зрости. За необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому погіршенні функції нирок, серцево-легеневих захворюваннях або сепсисі. При гострому погіршенні функції нирок відбувається кумуляція метформіну, що збільшує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильної діареї або блювання, гарячки або зменшення споживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою.

У пацієнтів, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад, гіпотензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне споживання алкоголю, печінкову недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, що здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астенія та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити

застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження рівня рН крові ($< 7,35$), підвищення сироваткової концентрації лактату у плазмі крові (> 5 ммоль/л) і підвищення аніонного інтервалу та підвищення співвідношення вмісту лактат/піруват.

Функція нирок. ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно після його завершення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування метформіну протипоказане пацієнтам з ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово припинене за наявності захворювань, що змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Серцева функція. Пацієнти із серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати при регулярному моніторингу серцевої та ниркової функції. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування метформіну під час хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок.

Діти. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2 типу. За результатами однорічних контрольованих клінічних досліджень не виявлено впливу метформіну на зріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при більш тривалому застосуванні метформіну, тому рекомендоване уважне спостереження за цими параметрами у дітей, які лікуються метформіном, особливо у період статевого дозрівання.

Діти віком від 10 до 12 років. За результатами контрольованих клінічних досліджень 15 дітей віком від 10 до 12 років ефективність і безпека застосування метформіну у даної групи пацієнтів не відрізнялися від такої у дітей старшого віку та підлітків. Препарат слід призначати з особливою обережністю дітям віком від 10 до 12 років.

Інші застережні заходи. Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати показники вуглеводного обміну пацієнтів.

Метформін може знизити рівень вітаміну B12 в сироватці крові. Ризик низького рівня вітаміну B12 збільшується зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у пацієнтів з факторами ризику, які, як відомо, викликають дефіцит вітаміну B12. У разі підвищення рівня дефіциту вітаміну B12 (наприклад, анемії або невропатії) слід

контролювати рівень вітаміну B12 в сироватці крові. Періодичний моніторинг рівня вітаміну B12 може бути необхідним пацієнтам з факторами ризику дефіциту вітаміну B12. Терапію метформіном слід продовжувати доти, доки вона переноситься і не протипоказана, а відповідне коригувальне лікування дефіциту вітаміну B12 проводиться відповідно до діючих клінічних рекомендацій.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, однак слід бути обережним при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідами).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Неконтрольована гіперглікемія у передзаплідний період та під час вагітності пов'язана з підвищеним ризиком вроджених аномалій, невиношування вагітності, гіпертензії, спричиненої вагітністю, прееклампсії та перинатальної летальності. Важливо підтримувати рівень глюкози в крові якомога ближче до норми протягом усієї вагітності, щоб знизити ризик несприятливих наслідків, пов'язаних з гіперглікемією, для матері та її дитини.

Метформін проникає через плаценту у концентраціях, які можуть досягати материнських концентрацій.

Велика кількість даних про вагітних жінок (понад 1000 результатів впливу) з когортного дослідження на основі реєстру та опублікованих даних (метааналізи, клінічні дослідження та реєстри) вказує на відсутність підвищеного ризику вроджених аномалій або фето/неонатальної токсичності після впливу метформіну у передзаплідний період та/або під час вагітності.

Існують обмежені та непереконливі докази впливу метформіну на віддалені результати маси тіла дітей, які зазнали впливу внутрішньоутробно. Схоже, що метформін не впливає на руховий і соціальний розвиток дітей віком до 4 років, які отримували його під час вагітності, хоча дані про віддалені результати обмежені.

У разі клінічної необхідності застосування метформіну можна розглядати під час вагітності та у передзаплідний період як доповнення або альтернативу інсуліну.

Годування груддю. Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії метформіном. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням переваг грудного годування та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже у 3 рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Монотерапія метформіном не впливає на швидкість реакції при керуванні

автотранспортом або іншими механізмами, оскільки препарат не спричиняє гіпоглікемії. Однак слід бути обережним при застосуванні метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін або меглітиніди) через ризик розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ $\geq$ 90 мл/хв).

Моноterapia або комбінована терапия сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг (Метформін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг або 850 мг) 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі.

Через 10–15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові.

Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

При лікуванні високими дозами (2000–3000 мг на добу) можливе заміщення кожних 2 таблеток препарату Метформін, 500 мг, на 1 таблетку препарату Метформін, 1000 мг.

Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми.

У випадку переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити метформін як зазначено вище.

Комбінована терапия сумісно з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2–3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

У пацієнтів літнього віку можливе зниження функції нирок, тому дозу метформіну необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок, яку необхідно проводити регулярно (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. ШКФ слід оцінювати до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. Пацієнтам з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтам літнього віку, слід проводити ретельний моніторинг функції нирок якомога частіше, наприклад, кожні 3–6 місяців.

ШКФ (мл/хв)	Загальна максимальна добова доза (має бути розділена на 2–3 добові дози)	Додаткова інформація
60–89	3000 мг	У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози.

45-59	2000 мг	Перед початком застосування метформіну слід розглянути фактори, що можуть збільшити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»).
30-44	1000 мг	
< 30	-	Початкова доза становить не більше половини максимальної дози. Застосування метформіну протипоказане.

Діти.

Моноterapia або комбінована терапия сумісно з інсуліном.

Препарат Метформін застосовувати дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг препарату Метформін 1 раз на добу під час або після прийому їжі. Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові.

Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Передозування.

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричинити виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом, і його слід лікувати у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самі по собі. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дози та застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

У кожному класі системи органів побічні реакції зазначені у порядку зниження їх клінічного значення.

Порушення обміну речовин.

Часто: зниження рівня /дефіцит вітаміну B12 (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи.

Часто: порушення смаку.

З боку травної системи.

Дуже часто: розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дози та застосування добової дози препарату у 2-3 прийоми під час або після прийому їжі.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Дуже рідко: порушення показників функції печінки або гепатити, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Дуже рідко: шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку.

Діти.

В опублікованих і постмаркетингових даних та контрольованих клінічних дослідженнях в обмеженої педіатричної популяції віком 10-16 років, яка отримувала метформін протягом 1 року, повідомлення про побічні ефекти у дітей були схожими за характером і тяжкістю з проявами, що відзначалися у дорослих.

-

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності.

3 роки. Не застосовувати пізніше дати, вказаної на упаковці.

-

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3, 5, 6 або 12 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.