

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Метформин

Регистрационный номер: ЛП-004690

Торговое наименование: Метформин

Международное непатентованное наименование (МНН): метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

Дозировка 500 мг

активное вещество: метформина гидрохлорид – 500,0 мг;

вспомогательные вещества: повидон К-30 – 35,0 мг; магния стеарат – 5,0 мг;

оболочка: [гипромеллоза – 9,600 мг, тальк – 3,200 мг, титана диоксид – 1,760 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 1,440 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (11 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %)] – 16,0 мг.

Дозировка 850 мг

активное вещество: метформина гидрохлорид – 850,0 мг;

вспомогательные вещества: повидон К-30 – 59,5 мг; магния стеарат – 8,5 мг;

оболочка: [гипромеллоза – 16,320 мг, тальк – 5,440 мг, титана диоксид – 2,992 мг, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) – 2,448 мг] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу (60 %), тальк (20 %), титана диоксид (11 %), макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000) (9 %)] – 27,2 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки (для дозировки 500 мг) или продолговатые двояковыпуклые таблетки с риской с одной стороны (для дозировки 850 мг), покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов.

Код АТХ

A10BA02

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 утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез

гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

Кроме того, 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 преддиабетом с дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Абсолютная биодоступность составляет 50-60 %. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме крови достигается через 2,5 часа. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм и выведение

Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых добровольцев составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина (КК)), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями функции почек

При почечной недостаточности период полувыведения 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.

Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину или другим компонентам препарата;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (КК менее 45 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 «Особые указания»);
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;

- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беременность;
- лактоацидоз (в том числе 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 в сутки);
- детский возраст до 10 лет.

С осторожностью

- пациенты старше 60 лет, выполняющие тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза;
- пациенты с почечной недостаточностью (КК 45-59 мл/мин);
- период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности. 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 при преддиабете и сахарном диабете 2 типа, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме, для снижения риска возникновения пороков развития плода.

Период грудного вскармливания

Метформин проникает в грудное молоко. 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

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, во время или непосредственно после еды, запивая достаточным количеством воды (приблизительно стакан, около 200-250 мл).

Взрослые

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа

Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи.

Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов измерения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг в сутки. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства:

необходимо прекратить прием другого средства и начать прием 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 составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови.

Моноterapia при преддиабете

Обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на два приема.

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

Дети и подростки от 10 до 18 лет

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 в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.

Пациенты особых клинических групп

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 раза в год).

Пациенты с почечной недостаточностью

Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 45-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. У пациентов с КК 45-59 мл/мин начальная доза составляет 500 мг или 850 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг в сутки, разделенная на два приема.

Функция почек должна тщательно контролироваться (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Продолжительность лечения

Препарат Метформин следует принимать ежедневно, без перерыва. Длительность лечения определяет врач. Не рекомендуется прерывание приема препарата без указания лечащего врача.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

нечасто от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

редко от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

очень редко – лактоацидоз (см. раздел «Особые указания»).

При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В₁₂. 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, боль в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто данные побочные эффекты возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для их предотвращения рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза в сутки 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, кожный 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 также 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 (см. раздел «Особые указания»), симптомами которого являются выраженная слабость, респираторные нарушения, сонливость, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гипотермия, снижение артериального давления, рефлекторная брадиаритмия. Могут отмечаться мышечные судороги, спутанность и потеря сознания.

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 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 часов до и не возобновлять ранее 48 часов после рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь и этанолсодержащие препараты

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

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 сутки) 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)

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

Одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если КК ниже 60 мл/мин.

Метформин уменьшает максимальную концентрацию и период полувыведения фуросемида.

Назначаемые в виде инъекций бета₂-адреномиметики

Повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета₂-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

Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

Нифедипин повышает абсорбцию и $C_{\max}$ метформина, пролонгирует его выведение.

Производные сульфонилмочевины, инсулин, акарбоза, салицилаты

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

Катионные лекарственные средства

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 $C_{\max}$.

Пероральные контрацептивные средства, эпинефрин, глюкагон, гормоны щитовидной железы, производные фенотиазина, никотиновая кислота

При одновременном применении с пероральными контрацептивными средствами, эпинефрином, глюкагоном, гормонами щитовидной железы, производными фенотиазина, никотиновой кислотой возможно повышение концентрации глюкозы в плазме крови.

Антикоагулянты непрямого действия

Метформин может ослабить эффект антикоагулянтов непрямого действия.

Субстраты транспорта органических катионов 2 (ОСТ2)

При одновременном применении ранолазина 500 мг и 1000 мг 2 раза в сутки и метформина 1000 мг 2 раза в сутки концентрация метформина в плазме крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа повышается в 1,4 и в 1,8 раз соответственно.

При одновременном применении 400 мг циметидина 2 раза в сутки у 7 здоровых добровольцев AUC и $C_{\max}$ метформина увеличились на 50 % и 81 % соответственно.

Особые указания

Лактоацидоз

Лактоацидоз является 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 пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью.

Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печеночная 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 препарата Метформин должно быть прекращено за 48 часов до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 часов 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.

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 сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

Дети и подростки

Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения препаратом Метформин. 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 в сутки).

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).

Применение препарата Метформин рекомендовано для профилактики сахарного диабета 2 типа лицам с преддиабетом и дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, такими как: возраст менее 60 лет, индекс массы тела более 35 кг/м^2 , гестационный сахарный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени, повышенная концентрация триглицеридов, сниженная концентрация липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертензия.

Влияние на способность к управлению 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 развития гипогликемии при применении препарата Метформин 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 быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг и 850 мг.

10, 12, 15 или 20 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

30, 60, 100 или 120 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

3, 6 или 10 контурных ячейковых по 10 таблеток, 10 контурных ячейковых упаковок по 12 таблеток, 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток, 5 контурных ячейковых упаковок по 20 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C .

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель/организация, принимающая претензии

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 196135, г. Санкт-Петербург, ул. Типанова, 8-100.

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Адрес для направления претензий потребителей:

199106, г. Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38