

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата
Метформин

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Метформин

Международное непатентованное наименование: метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: метформина гидрохлорид – 500,0 мг.

Вспомогательные вещества: повидон (коллидон 90 F) – 18,0 мг, гипролоза низкозамещенная – 30,0 мг, глицерил дибегенат – 49,0 мг, магния стеарат – 3,0 мг.

Состав оболочки таблетки: гипромеллоза – 7,41 мг, титана диоксид – 5,70 мг, полидекстроза – 2,85 мг, тальк – 1,90 мг, макрогол 3350 – 1,14 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 850 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: метформина гидрохлорид – 850,0 мг.

Вспомогательные вещества: повидон (коллидон 90 F) – 30,6 мг, гипролоза низкозамещенная – 51,0 мг, глицерил дибегенат – 83,3 мг, магния стеарат – 5,1 мг.

Состав оболочки таблетки: гипромеллоза – 12,48 мг, титана диоксид – 9,60 мг, полидекстроза – 4,80 мг, тальк – 3,20 мг, макрогол 3350 – 1,92 мг.

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 1000 мг содержит:

Состав ядра таблетки:

Действующее вещество: метформина гидрохлорид – 1000,0 мг.

Вспомогательные вещества: повидон (коллидон 90 F) – 36,0 мг, гипролоза низкозамещенная – 60,0 мг, глицерил дибегенат – 98,0 мг, магния стеарат – 6,0 мг.

Состав оболочки таблетки: гипромеллоза – 14,82 мг, титана диоксид – 11,40 мг, полидекстроза – 5,70 мг, тальк – 3,80 мг, макрогол 3350 – 2,28 мг.

Описание: таблетки овальной формы, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской на одной стороне и тиснением символа «f» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения.

Код АТХ: А10ВА02

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и 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 содержание 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.

Фармакокинетика

Абсорбция 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 достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы.

Метаболизм и выведение

Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых субъектов составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При почечной недостаточности он возрастает, появляется риск кумуляции препарата.

Показания к применению

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

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

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

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина 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 т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

С осторожностью

Применять препарат:

- у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза;
- у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45-59 мл/мин);
- в период грудного вскармливания.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

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 предиабете и сахарном диабете 2 типа, препарат должен быть отменен, 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 возникновения пороков развития плода.

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 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.

Способ применения и дозы

Принимают внутрь.

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/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на три приема.

- Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг, могут быть переведены на прием препарата Метформин 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на три 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 концентрации глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа 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.

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

Монотерапия при предиабете: обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема.

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

Пациенты с почечной недостаточностью: метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза.

У пациентов с клиренсом креатинина 45-59 мл/мин начальная доза составляет 500 мг или 850 мг один раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки, разделенная на 2 приема.

Функция почек должна тщательно контролироваться (каждые 3-6 месяцев).

Если клиренс креатинина ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

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

Продолжительность лечения: препарат Метформин следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Побочное действие

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

очень часто: $\geq 1/10$; часто: $\geq 1/100$, $< 1/10$; нечасто: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; редко: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; очень редко: $< 1/10\ 000$. Побочное действие представлено в порядке снижения значимости.

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, боли в животе и отсутствие аппетита.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожные реакции, такие как эритема, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение показателей функции печени и гепатит; после отмены метформина эти нежелательные явления полностью исчезают.

Опубликованные данные, постмаркетинговые данные, а 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

При применении метформина в дозе 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 «Особые указания»).

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Метформин 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 функция почек была признана нормальной.

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

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 метформина под контролем концентрации глюкозы.

Глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы.

Диуретики: одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать препарат Метформин, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

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, 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} .

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. 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 7,25), концентрация лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

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

Функция почек

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

- не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек;
- не реже 2-4 раз в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

В случае клиренса креатинина менее 45 мл/мин применение препарата противопоказано.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, 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 сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

Дети и подростки

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

В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако в связи с отсутствием 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.

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).
- Пациенты должны информировать врача о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях.
- 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.).

Применение метформина 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) ≥ 35 кг/м²;
- гестационный сахарный диабет в анамнезе;
- семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени;
- повышенная концентрация триглицеридов;
- сниженная концентрация холестерина ЛПВП;
- артериальная гипертензия.

Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, 850 мг, 1000 мг. По 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или по 30 или 60 таблеток во флакон или банку, укупоренную крышкой с контролем первого вскрытия или без него, из полиэтилена.

По 1 флакону или банке, или по 3, 6, 9 или 12 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, или по 2, 4, 6 или 8 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Претензии потребителей направлять в адрес производителя:

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел. (495) 232-56-55

Факс (495) 232-56-54