МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001149- 101117
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Метформин-Рихтер

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: ЛС-001149

Торговое наименование: Метформин-Рихтер (Metformin-Richter)

Международное непатентованное наименование: метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку, покрытую пленочной оболочкой:

Действующее вещество: метформина гидрохлорид 500 мг или 850 мг;

Вспомогательные вещества:

коповидон, повидон К-30, Просолв (силицированная микрокристаллическая целлюлоза – целлюлоза микрокристаллическая 98% и кремния диоксид коллоидный 2%), магния стеарат;

Состав пленочной оболочки:

Опадрай II 33G28523 белый (триацетин, макрогол 4000, лактозы моногидрат, титана диоксид, гипромеллоза).

Описание

Таблетки 500 мг:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые. Цвет таблетки на изломе – белый.

Таблетки 850 мг:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, продолговатые, двояковыпуклые. Цвет таблетки на изломе – белый.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов.

Код АТХ: A10BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Препарат Метформин-Рихтер 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 изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта практически полностью. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и немного замедляется. 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 ч. 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 изменения образа жизни не позволили 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»);
- непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- 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 при 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 содержание 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 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

Применяют 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/сут, могут быть переведены на прием препарата Метформин-Рихтер 1000мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Метформин-Рихтер в дозе, указанной выше.

Комбинация 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 Метформин-Рихтер 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 Метформин-Рихтер 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.

- Пациенты 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-Рихтер 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 частые: ≥ 1/10

Частые: ≥ 1/100, < 1/10

Нечастые: ≥ 1/1000, < 1/100

Редкие: ≥ 1/10 000, < 1/1000

Очень редкие: < 1/10 000

Побочное действие представлено в порядке снижения значимости.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень редко: лактоацидоз (см. «Особые указания»).

При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина B_{12}. 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 раз 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. «Особые указания»).

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, больного 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 рентгенконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгенконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Метформин-Рихтер необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгенконтрастных 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 препарата Метформин-Рихтер 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. При лечении ГКС и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата Метформин-Рихтер 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 препарат Метформин-Рихтер, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций бета-2-адреномиметики повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета-2-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 содержания 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 препарата Метформин-Рихтер с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами* возможно развитие гипогликемии.

Нифедипин повышает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные лекарственные препараты (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 pH крови (менее 7,25), содержание 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 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 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.

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/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.).

Применение препарата Метформин-Рихтер 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/м^2;
- гестационный сахарный диабет в анамнезе;
- семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени;
- повышенная концентрация триглицеридов;
- сниженная концентрация холестерина ЛПВП;
- артериальная гипертензия.

В состав пленочной оболочки входит лактозы моногидрат, поэтому препарат противопоказан пациентам с непереносимостью лактозы, недостаточностью лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Монотерапия препаратом Метформин-Рихтер не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Тем не менее, следует предупредить 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 и 850 мг.

По 10 таблеток в блистере из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1, 2, 3, 4 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»

140342 Россия, Московская область, Егорьевский район, поселок Шувое, ул. Лесная, д. 40

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8,

Тел.: (495) 363–39–50, Факс: (495) 363–39–49

Заместитель Директора Представительства
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.