МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метформин Санофи

Регистрационный номер: ЛСР-003625/10.

Торговое наименование: Метформин Санофи.

Международное непатентованное наименование: метформин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

1 таблетка содержит: *действующее вещество*: метформина гидрохлорид – 500/850/1000 мг; *вспомогательные вещества*: *ядро:* гипромеллоза – 17,6/30,0/35,2 мг, повидон К 25 – 26,5/45,0/53,0 мг, магния стеарат – 2,9/5,0/5,8 мг; *пленочная оболочка:* гипромеллоза – 6,5/10,0/12,0 мг; макрогол 6000 – 1,3/2,0/2,5 мг; титана диоксид (Е 171) – 5,2/8,0/9,5 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне.

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 850 мг: продолговатые таблетки со скошенным краем, сужающиеся к середине обеих сторон, покрытые оболочкой белого цвета, с риской для деления с двух сторон.

Вид на изломе: от белого до почти белого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг: продолговатые таблетки со скошенным краем, сужающиеся к середине одной стороны, покрытые оболочкой белого цвета, с риской для деления с двух сторон.

Вид на изломе: от белого до 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, метформин не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического действия у здоровых лиц.

135952

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

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

Фармакокинетика

Абсорбция и распределение

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 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 ч. 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 более 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения ($T_{½}$) составляет приблизительно 6,5 ч.

При почечной недостаточности $T_{½}$ увеличивается и повышается 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 комбинации с другими пероральными

гипогликемическими средствами или с инсулином;

- у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в комбинации 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 позволили достичь адекватного гликемического контроля.

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата;
- любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз), диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина (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 «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 рентгеноконтрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).

С осторожностью

- у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза;

135952

- у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 30-59 мл/мин);
- в период грудного вскармливания;
- детский возраст от 10 до 12 лет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с увеличением риска возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности. Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков развития плода.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина при предиабете и сахарном диабете 2 типа, прием метформина должен быть прекращен 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 у плода.

Период грудного вскармливания

Метформин проникает в грудное молоко. Нежелательные реакции (НР) 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 НР 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 НР со стороны ЖКТ.
- Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения НР со стороны ЖКТ суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема.

N 35952

- Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг в сутки, могут быть переведены на прием метформина в доз 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза – 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 Санофи 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 Санофи составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании показателей 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.

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

Особые группы пациентов

Дети и подростки

У детей с 10-летнего возраста 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 крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.

Пациенты с почечной недостаточностью

Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью с КК 30-59 мл/мин только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза.

Функция почек (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 оценивать чаще (каждые 3-6 месяцев).

При КК < 30 мл/мин применение метформина противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

КК (мл/мин)	Максимальная суточная доза метформина (делится на 2-3 приема в сутки)	Дополнительные сведения
60-89	3000 мг	В связи со снижением функции почек следует рассмотреть возможность уменьшения дозы метформина.
45-59	2000 мг	Перед началом терапии метформином следует изучить факторы, повышающие риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»). Начальная доза составляет половину максимальной суточной дозы.
30-44	1000 мг	
< 30	-	Прием метформина противопоказан.

Пациенты пожилого возраста

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

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций (НР) определялась в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 и < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 и < 1/100); редко (≥ 1/10000 и < 1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных). НР представлены в порядке снижения их значимости.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень редко – лактоацидоз (см. раздел «Особые указания».

При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина B_{12}. При обнаружении у пациентов 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, потеря аппетита. Эти нежелательные эффекты чаще всего возникают во время начала терапии и в большинстве случаев разрешаются самостоятельно. Для предотвращения их возникновения рекомендуется принимать метформин 2 или 3 в сутки во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы препарата может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

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

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – повышение показателей функции печени, гепатит; после отмены метформина эти НР полностью исчезают.

Дети и подростки

Опубликованные данные, данные пострегистрационного применения, а также результаты контролируемых клинических исследований в ограниченной детской популяции в возрастной группе 10-16 лет, показывают, что НР у детей по характеру и тяжести схожи с таковыми у взрослых пациентов.

Передозировка

Симптомы

При применении 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 метформином необходимо немедленно прекратить, пациента срочно госпитализировать, определить концентрацию лактата в плазме крови и подтвердить 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 вызвать развитие лактоацидоза. Прием метформина 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.

В период терапии препаратом следует отказаться от употребления алкоголя и приема 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 их применения 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 при КК ниже 60 мл/мин.

Бета$_2$-адреномиметики в виде инъекций

Повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета$_2$-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется применение 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, аскарбозой, 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}.

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, вандетаниб, даклатасвир) может уменьшить почечную элиминацию метформина и таким образом привести к увеличению его концентрации в плазме крови.

В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, при одновременном применении этих лекарственных препаратов с метформином, так как возможно повышение концентрации метформина в плазме крови.

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

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 антигипергликемической эффективности.

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 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.

Введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств

Внутрисосудистое введение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может привести к развитию контраст-индуцированной нефропатии, в результате которой метформин начинает накапливаться, что увеличивает риск развития лактоацидоза. Применение метформина прекращают до, во время и на протяжении 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований; терапию метформином можно будет возобновить только после повторной оценки функции почек

135052

при отсутствии признаков ее ухудшения (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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 нормальной.

Функция почек

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

- не реже 1-го раза в год у пациентов с нормальной функцией почек;
- 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.

Применение препарата Метформин Санофи противопоказано пациентам с КК < 30 мл/мин.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций 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 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 ввиду 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 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 с другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфомочевины, репаглинидом и др.).

Применение препарата Метформин Санофи у пациентов с предиабетом рекомендовано при наличии дополнительных факторов риска развития явного сахарного диабета 2 типа, к которым относятся:

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

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

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Применение метформина в монотерапии не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

При сочетании метформина с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, меглитиниды и т.д.) необходимо предупредить пациентов о возможности развития гипогликемических состояний, при которых ухудшается способность к управлению транспортными средствами и занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг, 850 мг и 1000 мг.

135952

По 15 или 20 таблеток в блистере из ПВХ/Алю. По 2 или 4 блистера по 15 таблеток, или по 3 блистера по 20 таблеток помещены в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Санофи Россия», Россия.

Производитель

Санофи Индия Лимитед, Индия.

Sanofi India Limited, India.

Plot No. L-121, Phase III, Verna Industrial Estate, Verna, Goa – 403722, India.

Претензии по качеству препарата направлять по адресу

АО «Санофи Россия», Россия.

125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22.

Тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11.

Руководитель Регуляторного Центра Экспертизы

Евразийского региона Маликова М.Н.

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

135952