МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002674-241019
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метформин Пролонг-Акрихин

Регистрационный номер:

Торговое название: Метформин Пролонг-Акрихин

Международное непатентованное или группировочное наименование: метформин

Лекарственная форма: таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка содержит:
Действующее вещество: метформина гидрохлорид в пересчете на 100 % вещество – 1000,00 мг;
Вспомогательные вещества: метилметакрилата и этилакрилата сополимер [1:2], кремния диоксид коллоидный, гипромеллоза (тип 2208), целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.
Состав оболочки: гипромеллоза-2910, макрогол-6000, глицерол, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый или готовая смесь "Опадрай" желтого цвета [гипромеллоза, макрогол-6000, глицерол, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый], или готовая смесь "Вивакоут" желтого цвета [гипромеллоза, макрогол-6000, глицерол, тальк, титана диоксид, краситель железа оксид желтый.

Описание: Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На изломе ядро таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: Гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов.
Код АТХ: A10BA02

Фармакологические свойства
Фармакодинамика.
Метформин – бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками (особенно в мышечной ткани).
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.
На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.
Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Фармакокинетика

Всасывание. Среднее время достижения максимальной концентрации метформина (1214 нг/мл) в плазме крови (TCmax) составляет 5 часов (в промежутке 4-10 часов) после однократного приема внутрь препарата метформина в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия 1000 мг.

В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метформина с обычным высвобождением, максимальная концентрация (Cmax) и площадь под кривой "концентрация-время" (AUC) увеличиваются не пропорционально принимаемой дозе. После однократного приема внутрь метформина в форме таблеток пролонгированного действия в дозе 2000 мг AUC аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением в дозе 1000 мг два раза в сутки.

Внутрииндивидуальная вариабельность Cmax и AUC после приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением.

При приеме метформина в форме таблеток пролонгированного действия в дозе 1000 мг после приема пищи AUC увеличивается на 77 % (Cmax увеличивается на 26 % и TCmax незначительно увеличивается примерно на 1 час).

Всасывание метформина из таблеток пролонгированного действия не изменяется в зависимости от состава принимаемой пищи.

Не наблюдается кумуляции при многократном приеме метформина в форме таблеток пролонгированного действия в дозе до 2000 мг.

Распределение. Связь с белками плазмы незначительна. Cmax в крови ниже Cmax в плазме, и достигается примерно через такое же время. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63 - 276 л.

Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина.

Метаболизм. Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение. Метформин выводится в неизмененном виде почками. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часов.

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

Показания к применению

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

- в качестве монотерапии;
- в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок;
- клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, сердечная или 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 (например, внутривенная урография, ангиография)
(см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами");
● соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
● детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием клинических данных по применению.

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 (КК 30-59 мл/мин);
● в период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Применение метформина во время беременности противопоказано.
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, 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.
Метформин выводится с грудным молоком. 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
Препарат Метформин Пролонг-Акрихин принимают внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, 1 раз в день во время или после ужина. Доза препарата Метформин Пролонг-Акрихин подбирается врачом индивидуально у каждого пациента на основании результатов определения концентрации глюкозы в крови.
У пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин)
Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами
Переход с метформина с обычным высвобождением
Препарат Метформин Пролонг-Акрихин назначают в качестве поддерживающей терапии пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением в дозе 1000 мг или 2000 мг. При переходе на препарат Метформин Пролонг-Акрихин суточная доза метформина должна быть эквивалентна суточной дозе метформина с обычным высвобождением. Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с

обычным высвобождением в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на препарат Метформин Пролонг-Акрихин.

Начало терапии у пациентов, ранее не принимавших метформин

У пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой метформина пролонгированного действия является 500 мг или 750 мг один раз в сутки во время ужина. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов определения концентрации глюкозы в плазме крови с возможным последующим переходом на препарат Метформин Пролонг-Акрихин 1000 мг.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Переход с другого гипогликемического препарата

В случае перехода с другого гипогликемического средства подбор дозы осуществляют, как описано выше, начиная с назначения метформина пролонгированного действия 500 мг или 750 мг.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего гликемического контроля метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза метформина пролонгированного действия составляет одну таблетку 500 мг или 750 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов определения концентрации глюкозы в крови. Далее возможен переход на Метформин Пролонг-Акрихин 1000 мг.

Суточная доза

Максимальная рекомендованная доза препарата Метформин Пролонг-Акрихин – 2 таблетки в сутки (2000 мг). Если адекватный контроль гликемии не достигается при приеме максимальной рекомендованной суточной дозы препарата Метформин Пролонг-Акрихин, возможен переход на метформин с обычным высвобождением с максимальной суточной дозой 3000 мг.

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время.

Не следует принимать двойную дозу препарата Метформин Пролонг-Акрихин.

Продолжительность курса лечения

Препарат Метформин Пролонг-Акрихин следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Применение препарата в особых клинических группах

Пациенты с почечной недостаточностью

Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью с КК 30-59 мл/мин только в случае отсутствия состояний/факторов риска, 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 людей функцию почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев).

У пациентов с КК 45-59 мл/мин необходимо определять КК каждые 3-6 месяцев; с КК 30-44 мл/мин – каждые 3 месяца.

Если КК ниже 30 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Клиренс креатинина (мл/мин)	Максимальная суточная доза (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 "С осторожностью"). Начальная доза составляет половину максимальной суточной дозы.
30-44	1000 мг	
< 30	-	Прием метформина противопоказан.

Пациенты пожилого возраста
Пожилым пациентам дозу метформина корректируют на основании оценки почечной функции, которую необходимо проводить регулярно (см. раздел "Особые указания").
Дети и подростки до 18 лет
Применение препарата противопоказано у детей и подростков до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности).

Побочное действие
Классификация частоты возникновения нежелательных реакций (НР) при применении препарата согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, < 1/10), нечасто (> 1/1000, < 1/100), редко (> 1/10 000, < 1/1000), очень редко (< 1/10 000).
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 (металлический привкус во рту).
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 во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны ЖКТ.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко – нарушение показателей функции печени и гепатит; после отмены препарата эти нежелательные явления полностью исчезают.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко – кожные реакции, такие как эритема (покраснение кожи), зуд, крапивница.
Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или были замечены другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

Передозировка
При применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) эпизодов 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 прием препарата 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. Прием метформина следует прекратить в зависимости от функции почек за 48 ч до рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и возобновлять не ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.
Не рекомендуемые комбинации
Алкоголь: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:
- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.

В период терапии препаратом Метформин Пролонг-Акрихин следует отказаться от употребления алкоголя и приема лекарственных средств, содержащих этанол.
Комбинации, требующие осторожности
Лекарственные средства с непрямым гипергликемическим действием (например, *глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия* и *тетракозактид*, *бета2-адреномиметики, даназол, хлорпромазин* при приеме в больших дозах (100 мг в день) и *диуретики*: может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза препарата Метформин Пролонг-Акрихин может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения, исходя из уровня гликемии.
Диуретики: одновременный прием "петлевых" диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать Метформин Пролонг-Акрихин, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.
Антигипертензивные лекарственные средства класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.
При одновременном применении препарата Метформин Пролонг-Акрихин 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}.
Колесевелам
При одновременном применении с метформином в форме таблеток с пролонгированным высвобождением колесевелам увеличивает концентрацию метформина в плазме крови (увеличение AUC без значительного увеличения C_{max}).

Гипогликемическое действие метформина могут снижать фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы “медленных” кальциевых каналов, левотироксин натрия.
Одновременное применение с *циметидином* снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза.
У здоровых добровольцев при одновременном применении метформина и *пропранолола,* а также при применении метформина и *ибупрофена* не наблюдалось изменения их фармакокинетических показателей.
Метформин может снижать действие антикоагулянтов непрямого действия.
Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (ОСТ1 и ОСТ2)
Метформин является субстратом органических катионов ОСТ1 и ОСТ2.
При совместном применении с метформином:

- ингибиторы ОСТ1 (верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина;
- индукторы ОСТ1 (рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в желудочно-кишечном тракте и усилить его гипогликемическое действие;
- ингибиторы ОСТ2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови;
- ингибиторы ОСТ1 и ОСТ2 (кризотиниб, олапарид) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью, когда эти лекарственные препараты принимаются одновременно с метформином, так как возможно повышение плазменной концентрации метформина. При необходимости может быть рассмотрен вопрос о коррекции дозы метформина, так как ингибиторы/индукторы ОСТ могут изменять эффективность метформина.

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, тяжелое инфекционное заболевание, одновременный прием с некоторыми лекарственными препаратами (см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными средствами") 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, диспепсические расстройствами, боль в животе и выраженная астения.
Лактоацидоз характеризуется сильным недомоганием с общей слабостью, ацидотической одышкой, рвотой, болью в животе, мышечными судорогами и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (менее 7,35), 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 функция почек была признана нормальной.

Применение йодосодержащих рентгеноконтрастных средств

Внутрисосудистое введение йодосодержащих рентгеноконтрастных средств может привести к развитию почечной недостаточности и кумуляции метформина, что повышает риск развития лактоацидоза. Метформин необходимо отменить, в зависимости от функции почек, за 48 ч до или во время рентгенологического исследования с применением йодосодержащих рентгеноконтрастных средств, и не возобновлять прием ранее 48 ч после него, при условии, что в ходе обследования функция почек 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, и 2-4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при одновременном применении антигипертензивных препаратов, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов, при дегидратации (хроническая или тяжелая диарея, многократные приступы рвоты).

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 острой сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

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). Также пациентам следует регулярно делать физические упражнения.

Пациенты должны информировать врача о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях, таких как простуда, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей.

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 пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом и др.). Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.

Необходимо предупредить пациента, что неактивные компоненты препарата могут выделяться в неизмененном виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность метформина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Тем не менее, возможно развитие гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид и др.). При появлении симптомов гипогликемии не следует управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска
Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг.
По 30 или 60 таблеток в банку полимерную или флакон из пластика.
Каждую банку или флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Производитель
Акционерное общество "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН" (АО "АКРИХИН"), Россия
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.
Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей
Акционерное общество "Химико-фармацевтический комбинат "АКРИХИН" (АО "АКРИХИН"), Россия
142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.
Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03.

Представитель фирмы АО "АКРИХИН" Е. Ю. Артемьева