

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Метформин-АЛСИ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Метформин-АЛСИ

Международное непатентованное наименование: метформин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг содержит:

действующее вещество: метформина гидрохлорид – 500,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 87,00 мг, повидон-К25 – 50,00 мг, магния стеарат – 5,40 мг, кремния диоксид коллоидный – 2,60 мг;

оболочка таблетки: Опадрай II белый (85F18422) – 25,800 мг (поливиниловый спирт – 10,320 мг, титана диоксид – 6,450 мг, макрогол – 5,212 мг, тальк – 3,818 мг).

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 850 мг содержит:

действующее вещество: метформина гидрохлорид – 850,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) – 147,90 мг, повидон-К25 – 85,00 мг, магния стеарат – 9,20 мг, кремния диоксид коллоидный – 4,40 мг;

оболочка таблетки: Опадрай II белый (85F18422) – 43,900 мг (поливиниловый спирт – 17,560 мг, титана диоксид – 10,975 мг, макрогол – 8,868 мг, тальк – 6,497 мг).

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 850 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской с одной стороны.

На поперечном разрезе – внутренний слой белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения.

Код АТХ: A10BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает 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 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 комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами или 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 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 (КК) менее 30 мл/мин).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок.
- Клинически выраженные проявления острых и 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, шок).
- Обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»).
- Печеночная недостаточность, нарушение функции печени.
- Хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем.
- Лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе).
- Применение в течение менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего рентгеноконтрастного средства (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Период менее 48 часов до и в течение 48 часов после хирургических вмешательств под общим наркозом, спинномозговой или перидуральной анестезией.
- Соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Детский возраст до 10 лет.
- Беременность.

С осторожностью

У лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-59 мл/мин); период грудного вскармливания; детский возраст от 10 до 12 лет.

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 применение метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании или в случае наступления беременности препарат Метформин-АЛСИ следует отменить и пациентку следует перевести на инсулинотерапию. Для снижения риска возникновения пороков развития плода необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в крови близко к норме.

Метформин проникает в грудное молоко. Нежелательные реакции у новорожденных при грудном вскармливании при приеме метформина не наблюдались. Однако в связи с недостаточными данными, применение препарата Метформин-АЛСИ в период грудного вскармливания не рекомендуется. Решение о прекращении грудного вскармливания принимают с учетом оценки ожидаемой пользы грудного вскармливания и потенциального риска возникновения нежелательных реакций у ребенка.

Способ применения и дозы

Применяют внутрь.

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

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 нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг/сут. Для уменьшения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная 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-АЛСИ в дозе, указанной выше.

Комбинированная терапия с инсулином при сахарном диабете 2 типа

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 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 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 начальная доза препарата 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 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).

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 «Особые указания»).
30-44	1000 мг	Начальная доза

		составляет половину максимальной суточной дозы.
<30	-	Прием метформина противопоказан.

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).

Побочное действие

Нежелательные реакции классифицированы в соответствии со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), включая единичные сообщения.

Нарушения со стороны обмена веществ: *очень редко* – лактоацидоз (см. раздел «Особые указания»). При продолжительном применении метформина у пациентов наблюдалось снижение всасывания витамина В₁₂, сопровождающееся снижением его концентрации в сыворотке крови. У пациентов с мегалобластной анемией следует учитывать возможность данной этиологии заболевания.

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – нарушение вкуса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *очень часто* – тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита, возникающие в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходящие; *очень редко* – нарушение показателей функции печени или гепатит, полностью исчезающие после отмены препарата.

Нарушения со стороны иммунной системы: *очень редко* – эритема, кожная сыпь, зуд.

Данные литературы, постмаркетингового применения, а также результаты контролируемых клинических исследований применения метформина в ограниченной детской популяции в возрасте 10-16 лет показали, что нежелательные реакции по характеру и тяжести проявления схожи с таковыми у взрослых.

Передозировка

Симптомы. При применении метформина в дозе 85 г не наблюдалось гипогликемии, однако отмечалось развитие лактоацидоза. Ранними симптомами лактоацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боли в животе, боли в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

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-АЛСИ необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 часов 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-АЛСИ 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-АЛСИ 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-АЛСИ, 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 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-АЛСИ 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 $C_{\max}$.

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, даклатасвир, вандетаниб) могут уменьшать почечную элиминацию метформина и таким образом приводить к увеличению плазменной концентрации 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.

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, тяжелое инфекционное заболевание, печеночная недостаточность, любое состояние, связанное с выраженной гипоксией и одновременный прием препаратов, которые могут вызывать развитие лактоацидоза (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».) 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 7,35), содержание лактата в плазме крови выше 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 во время проведения хирургических операций под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия метформином может быть продолжена не ранее чем через 48 часов 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 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.

В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функции 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 острой 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.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных средств

Внутрисосудистое введение йодсодержащих 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 часов до или во время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять прием ранее 48 часов после него, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной.

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).
- 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-АЛСИ 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) ≥ 30 кг/м²;
 - гестационный сахарный диабет в анамнезе;
 - семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени;
 - повышенная концентрация триглицеридов;
 - сниженная концентрация холестерина ЛПВП,
 - артериальная гипертензия.
- Метформин не влиял на фертильность самцов и самок крыс при применении в дозах, втрое превышающих максимальную рекомендованную суточную дозу для человека.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Монотерапия препаратом Метформин-АЛСИ не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять автотранспортом и другими механизмами.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Метформин-АЛСИ с другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, инсулином и т.д.) в связи с возможностью развития гипогликемических состояний, при которых ухудшается способность к управлению транспортными средствами и занятию другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

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

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3, 6 контурных ячейковых упаковок 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

18 месяцев.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель/владелец регистрационного удостоверения

АО «АЛСИ Фарма», Россия

Производитель

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес места производства:

Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53в

Организация, принимающая претензии потребителей

АО «АЛСИ Фарма»

Россия, 117335, г. Москва, Нахимовский проспект, д. 58

Телефон: (495) 787-70-55

Директор по регуляторным вопросам

АО «АЛСИ Фарма»



Сергеев А.В.