

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения
ФОРМИН ПЛИВА

Регистрационный номер:

Торговое название: Формин Плива

МНН: Метформин (Metformin)

Химическое название: 1, 1 - диметилбигуанид

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: *активное вещество* метформина гидрохлорид 850,0 мг; *вспомогательные вещества*: карбоксиметилкрахмал натрия 34,0 мг, крахмал кукурузный 17,0 мг, повидон 68,0 мг, кремния диоксид коллоидный 11,9 мг, магния стеарат 5,1 мг; оболочка: гипромеллоза 8,0 мг, титана диоксид (E171) 3,2 мг, пропиленгликоль 0,616 мг, макрогол-6000 0,616 мг, тальк 5,1 мг.

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов.

Код АТХ: A10BA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Метформин - пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов. У больных сахарным диабетом снижает концентрацию глюкозы в крови путем угнетения глюконеогенеза в печени, уменьшения всасывания глюкозы из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и повышения ее утилизации в тканях за счет повышения их чувствительности к инсулину (преимущественно поперечно-полосатой мускулатуры, в меньшей степени - жировой ткани). Стимулирует внутриклеточный гликогенез, активируя гликогенсинтазу. Не стимулирует секрецию инсулина, гипогликемических реакций не вызывает. Оказывает влияние на липидный обмен - снижает концентрацию в сыворотке крови триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности. Стабилизирует или снижает массу тела. Оказывает фибринолитическое действие за счет подавления ингибитора активатора плазминогена тканевого типа.

Фармакокинетика.

Всасывание. После приема препарата внутрь метформин достаточно полно абсорбируется из ЖКТ. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме составляет приблизительно 2 мкг/мл или 15 мкмоль и достигается через 2,5 ч. Через 7 ч всасывание

из ЖКТ заканчивается, и концентрация метформина в плазме постепенно снижается. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.

Распределение. Метформин практически не связывается с белками плазмы и быстро распределяется в ткани организма. Частично связывается с эритроцитами. Накапливается в слюнных железах, печени и почках. Кажущийся объем распределения составляет 63-276 л.

Метаболизм и выведение. Выводится почками в неизменном виде. Клиренс метформина у здоровых лиц составляет 400 мл/мин, что свидетельствует об активной клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет приблизительно 6,5 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. У пациентов с почечной недостаточностью почечный клиренс препарата снижается пропорционально снижению клиренса креатинина, $T_{1/2}$ возрастает, что приводит к повышению концентрации метформина в крови. Возможна кумуляция.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у пациентов с ожирением) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами или инсулином.

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 60 мл/мин).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек:
 - дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжелые инфекционные заболевания;
 - состояния гипоксии (шок, сепсис, инфекции почек, бронхолегочные заболевания).
- Клинически выраженные проявления острых и 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.
- Лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе).
- Применение в течение не 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»).
- Период не менее 48 ч до и в течение 48 ч после хирургических вмешательств под общим наркозом, спинномозговой или перидуральной анестезией.

- Соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

У пациентов в возрасте старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышенная опасность развития лактоацидоза).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Формин Плива противопоказан к применению при беременности и в период грудного вскармливания.

При планировании или возникновении беременности препарат Формин Плива следует отменить и назначить инсулинотерапию. Пациентку следует предупредить о необходимости поставить в известность врача в случае возникновения беременности. За матерью и ребенком следует установить наблюдение.

Неизвестно, выделяется ли метформин с грудным молоком. При необходимости применения препарата Формин Плива в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время или непосредственно после еды. Таблетки следует принимать целиком, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (200 мл воды).

Монотерапия и комбинированная терапия с другими пероральными гипогликемическими средствами

Начальная доза по 1 таблетке (850 мг) 1 раз в сутки вечером. Через 7-15 дней при отсутствии неблагоприятных эффектов со стороны ЖКТ назначают по 1 таблетке (850 мг) 2 раза в сутки утром и вечером. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови.

Поддерживающая суточная доза составляет 1700 мг/сут. Для уменьшения побочных явлений со стороны ЖКТ дозу следует разделить на 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 2550 мг/сут, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода на терапию препаратом Формин Плива с другого гипогликемического средства, следует прекратить прием другого средства и начать прием препарата Формин Плива в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Препарат Формин Плива и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии для достижения лучшего гликемического контроля.

Препарат Формин Плива принимают в обычной начальной дозе — 850 мг 2-3 раза в сутки. Дозу инсулина подбирают на основании результатов определения концентрации глюкозы крови. Через 10-15 дней дозу корректируют в зависимости от показателей концентрации глюкозы крови. Максимальная суточная доза метформина при комбинированном лечении — 1700 мг/сут, разделенная на 2 приема.

У пожилых пациентов суточная доза не должна превышать 850 мг /сут.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01% (включая единичные случаи).

Со стороны центральной нервной системы: часто - нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, боли в животе, отсутствие аппетита, диарея, метеоризм, возникающие в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходящие; единичные случаи - нарушение показателей функции печени или гепатит, полностью исчезающие после отмены препарата.

Аллергические реакции: очень редко - эритема, кожный зуд, кожная сыпь, крапивница.

Со стороны обмена веществ: очень редко - лактоацидоз (требует отмены препарата).

Прочие: очень редко - при длительном применении развивается гиповитаминоз В₁₂ (том числе мегалобластная анемия) и фолиевой кислоты (нарушение всасывания).

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, боль в животе, боль в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение. В случае появления признаков лактоацидоза лечение метформином 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

Радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызвать развитие лактоацидоза у больных сахарным диабетом на фоне функциональной почечной недостаточности. Применение метформина следует отменить за 48 ч до и не возобновлять ранее 48 ч после рентгенологического исследования с использованием рентгеноконтрастных средств.

Нерекомендуемые комбинации

При одновременном применении метформина с алкоголем и этанолсодержащими препаратами повышается риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно при голодании или соблюдении низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности.

Комбинации, требующие осторожности при применении

При одновременном применении метформина с даназолом возможно развитие гипергликемического эффекта. При необходимости лечения даназолом и после прекращения его приема требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы крови.

Хлорпромазин в высоких дозах (100 мг/сут) уменьшает высвобождение инсулина и повышает концентрацию глюкозы в крови. При одновременном применении с нейролептиками и после прекращения их приема требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы.

Во время исследования взаимодействия нифедипина и метформина введение однократной дозы нифедипина здоровым добровольцам приводило к повышению абсорбции метформина, а также к повышению $C_{\max}$ и AUC метформина в плазме на 20% и 9%, соответственно, и увеличению выведения метформина с мочой. Время достижения $C_{\max}$ и $T_{1/2}$ при этом не изменялись. Влияние метформина на фармакокинетику нифедипина было минимальным.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие гипотензивные препараты могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой и салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

При исследовании взаимодействия метформина и глибенкламида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа не наблюдалось значимых изменений фармакокинетики/фармадинамики метформина. Метформин в целом снижал AUC и $C_{\max}$ глибенкламида в плазме, однако эти показатели сильно варьировали. По этой причине клиническое значение подобного взаимодействия остается неясным.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) повышают риск снижения функции почек. В этом случае необходимо соблюдать осторожность при применении метформина.

При одновременном применении «петлевых» диуретиков и метформина имеется риск развития лактоацидоза из-за возможного появления функциональной почечной недостаточности.

Фуросемид увеличивает $C_{\max}$ и AUC метформина в плазме, соответственно, на 22% и 15 %, без значительного изменения почечного клиренса метформина. В свою очередь метформин снижает $C_{\max}$ и AUC фуросемида в плазме на 31% и 12% соответственно, а $T_{1/2}$ фуросемида снижает на 32% без каких-либо значимых изменений его почечного клиренса по сравнению с этими же показателями при монотерапии фуросемида.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприл и ванкомицин), выделение которых осуществляется через почки путем канальцевой секреции, теоретически могут взаимодействовать, конкурируя за общие канальцевые транспортные системы в почках. Циметидин увеличивает как $C_{\max}$ метформина в плазме, так и его AUC на 60% и 40%, соответственно. Метформин не влияет на фармакокинетические параметры циметидина.

Некоторые препараты могут вызывать гипергликемию и способствуют снижению эффективности гипогликемических средств. К подобным препаратам относятся тиазиды и другие диуретики, ГКС, фенотиазины, тиреоидные гормоны, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, никотиновая кислота, симпатомиметики, антагонисты кальция и изониазид. При одновременном применении этих препаратов с метформином или, напротив, в случае их отмены рекомендуется тщательно контролировать эффективность метформина (его гипогликемическое действие) и, в случае необходимости, корректировать дозу метформина.

Особые указания

В период лечения препаратом Формин Плива необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови натощак и после еды.

Пациента следует предупредить о необходимости прекратить прием препарата Формин Плива и обратиться к врачу при появлении рвоты, болей в животе, мышечных болей, общей слабости и сильного недомогания. Данные симптомы могут быть признаком лактоацидоза.

Препарат Формин Плива следует отменить за 48 ч до и в течение периода 48 ч после проведения рентгенологического исследования (в т.ч. урографии, внутривенной ангиографии) с использованием рентгеноконтрастных средств.

Препарат Формин Плива следует отменить за 48 ч до и в течение периода 48 ч после хирургических вмешательств под общим наркозом, спинномозговой или перидуральной анестезией.

Поскольку препарат Формин Плива выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем следует определять КК в сыворотке крови: у пациентов с сохраненной функцией почек 1 раз в год; у пациентов с пониженным КК в сыворотке крови и у пожилых пациентов – 2-4 раза в год.

Следует проявлять осторожность во время лечения препаратом Формин Плива при нарушении функции почек, например, в начальный период терапии антигипертензивными средствами, диуретиками, НПВП.

Следует проинформировать пациента о необходимости обращения к врачу при появлении симптомов бронхо-легочной инфекции или инфекционного заболевания мочеполовых органов.

На фоне применения препарата Формин Плива следует воздерживаться от приема алкоголя в связи с повышенным риском развития гипогликемии и антабусного эффекта.

Гиповитаминоз В₁₂ при приеме препарата Формин Плива обусловлен нарушением всасывания и имеет обратимый характер. При отмене препарата Формин Плива признаки гиповитаминоза В₁₂ быстро исчезают.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Монотерапия препаратом Формин Плива не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. При применении препарата Формин Плива с другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, инсулином и т.д.) возможно развитие гипогликемических состояний, при которых ухудшается способ-

ность к управлению автотранспортом и занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 850 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги. По 3 или 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель: Плива Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Республика Хорватия

Адрес для приема претензий: 119049, Москва, ул. Шаболовка 10, корп.1

Тел.: (495) 644 22 34, факс: (495) 644 22 35/36

Руководитель группы по регистрации ЛС



Автушенко В.В.