



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)



2167977

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

Субъекты обращения
лекарственных средств

15.08.2017 № 024-1965/17

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Глиформин

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо АО «Акрихин» о новых данных по безопасности лекарственного препарата Глиформин (МНН: Метформин).

Приложение: на 8 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко

08.08.2017 № 73/50

на № _____ от _____

Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения Глиформин® (МНН: метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 г, производства АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия выражает вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения Глиформин® (МНН: метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 г, производства АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия (регистр. уд. ЛП-003407 от 17.07.2017), внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения согласно актуальной информации об опыте клинического применения. Сведения об изменениях, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глиформин® (МНН: метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 г, представлены в таблице ниже и выделены жирным шрифтом.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакодинамика</p> <p>Метформин — пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов. 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. Тормозит глюконеогенез в печени. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.</p>	<p>Фармакодинамика</p> <p>Метформин — пероральное гипогликемическое средство из группы бигуанидов. 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 ингибиции глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание углеводов в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу.</p>

<p>Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.</p> <p>На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.</p>	<p>Увеличивает транспортную ёмкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.</p> <p>На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.</p> <p>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.</p>
<p>Показания к применению</p> <p>Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. 	<p>Показания к применению</p> <p>Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>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.</p>
<p>Противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> – Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу препарата; – диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; – почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин); – острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок; 	<p>Противопоказания</p> <ul style="list-style-type: none"> – Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу препарата; – диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; – почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 45 мл/мин); – острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;

<ul style="list-style-type: none"> – клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); – обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; – печеночная недостаточность, нарушение функции печени; – хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; – беременность; – лактоацидоз (в т.ч. 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; – соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); – детский возраст до 10 лет. 	<ul style="list-style-type: none"> – клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); – обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии; – печеночная недостаточность, нарушение функции печени; – хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем; – беременность; – лактоацидоз (в т.ч. 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; – соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); – детский возраст до 10 лет.
---	---

С осторожностью

Применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания.

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

Ограничено 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 проникает в грудное молоко. Нежелательные реакции у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ограничено 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.

<p>метформина не наблюдалась. 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 побочных эффектов у ребенка.</p>	<p>Метформин проникает в грудное молоко. Нежелательные реакции у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдалась. 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 побочных эффектов у ребенка.</p>
<p>Способ применения и дозы</p> <p>Таблетки следует принимать внутрь, проглатывать целиком, не разжевывая, во время или непосредственно после еды, запивая достаточным количеством воды.</p> <p>Взрослые: монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами:</p> <p>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 может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.</p> <p>Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг в сутки. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенная на 3 приема.</p> <p>Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг в сутки, могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенная на 3 приема.</p> <p>В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства: необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глиформин® в дозе, указанной выше.</p> <p>Комбинация с инсулином:</p> <p>Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии.</p>	<p>Способ применения и дозы</p> <p>Таблетки следует принимать внутрь, проглатывать целиком, не разжевывая, во время или непосредственно после еды, запивая достаточным количеством воды.</p> <p>Взрослые: монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа:</p> <p>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 может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.</p> <p>Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500-2000 мг в сутки. Для уменьшения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта суточную дозу следует разделить на 2-3 приема. Максимальная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенная на 3 приема.</p> <p>Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг в сутки, могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 1000 мг.</p> <p>В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства: необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глиформин® в дозе, указанной выше.</p> <p>Комбинация с инсулином:</p> <p>Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии.</p>

Обычная начальная доза препарата Глиформин® 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 Глиформин® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином.

Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг* 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 пожилого возраста: из-за возможного снижения функции почек дозу препарата Глиформин® необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год).

Продолжительность лечения

Длительность лечения определяет врач. Не рекомендуется прерывание приема препарата без указания лечащего врача.

* При назначении врачом начальной дозы 850 мг следует применять лекарственный препарат, содержащий метформин в соответствующей дозировке.

комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глиформин® 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 Глиформин® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином.

Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг* 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.

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 препарата Глиформин® необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год).

Продолжительность лечения

	<p>Длительность лечения определяет врач. Не рекомендуется прерывание приема препарата без указания лечащего врача.</p> <hr/> <p>* При назначении врачом начальной дозы 850 мг следует применять лекарственный препарат, содержащий метформин в соответствующей дозировке.</p>
<p>Особые указания</p> <p>Лактоацидоз</p> <p>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, что может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.</p> <p>Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспептическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией.</p> <p>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 выше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.</p> <p>Хирургические операции</p> <p>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</p>	<p>Особые указания</p> <p>Лактоацидоз</p> <p>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, что может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.</p> <p>Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные судороги, сопровождающиеся диспептическими расстройствами, болью в животе и выраженной астенией.</p> <p>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 выше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.</p> <p>Хирургические операции</p> <p>Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и</p>

почечная функция была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять КК: 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 КК на нижней границе нормы.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при одновременном применении гипотензивных препаратов, диуретиков или нестериоидных противовоспалительных препаратов.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо регулярно проводить контроль функции сердца и почек во время приема метформина. При острой сердечной недостаточности и при хронической сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики применение метформина противопоказано.

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 продолжать соблюдать низкокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут).

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 КК:

- 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 КК на нижней границе нормы.

В случае КК 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 нестериоидных противовоспалительных препаратов.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью необходимо регулярно проводить контроль функции сердца и почек во время приема метформина. При острой сердечной недостаточности и при хронической сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики применение метформина противопоказано.

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:

<p>Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.</p> <p>Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом).</p>	<p>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).</p> <p>Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.</p> <p>Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом).</p> <p>Применение препарата Глиформин® рекомендовано для профилактики сахарного диабета 2 типа лицам с предиабетом и дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, такими как:</p> <ul style="list-style-type: none"> – возраст менее 60 лет; – индекс массы тела (ИМТ) $\geq 35 \text{ кг}/\text{м}^2$; – гестационный сахарный диабет в анамнезе; – семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени; – повышенная концентрация триглицеридов; – сниженнная концентрация холестерина ЛПВП; – артериальная гипертензия.
---	---

В случае, если у вас возникнут дополнительные вопросы по информации, изложенной в данном письме и инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глиформин® (МНН: метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 г, производства АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия, просим направлять их в АО «АКРИХИН» по следующему адресу: 142450, Московская область, Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, тел. (495) 702-95-03, e-mail: safety@akrikhin.ru.

С уважением,

Менеджер по фармаконадзору

Тел. +7 910 472 97 81



Богданова Елена