



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074

Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

19.07.2017 № 014-1461/17

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 9 л. в 1 экз.

М.А.Мурашко



2165954

Субъекты обращения
лекарственных средств

14.07.2017 № 68/50

на № _____ от _____

Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата для медицинского применения Глиформин® (МНН: метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,85 г, 1 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, 0,85 г, 1 г, производства АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия (рег. уд. ЛСР-005803/08 от 18.08.2016)**, 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, 0,85 г, 1 г, представлены в таблице ниже и выделены жирным шрифтом.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Фармакодинамика 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 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 ингибирования 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 емкость 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; 	<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

<p>дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;</p> <ul style="list-style-type: none"> - клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч. сердечная или 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 гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); - детский возраст до 10 лет. 	<p>почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;</p> <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 гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); - детский возраст до 10 лет.
<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Применение во время беременности и в период грудного вскармливания 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</p>	<p>Применение во время беременности и в период грудного вскармливания 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 при предиабете и сахарном диабете 2 типа, препарат должен быть отменен, и в случае сахарного диабета 2 типа назначена инсулинотерапия. Необходимо</p>

<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Способ применения и дозы Таблетки следует принимать внутрь, проглатывать целиком, не разжевывая, во время или непосредственно после еды, запивая достаточным количеством воды. Взрослые: <i>монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами:</i> Обычная начальная доза составляет 500 мг* или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови. 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 три приема. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг в сутки, могут быть переведены на прием препарата Глиформин® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 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 Глиформин® в дозе, указанной выше.</p>	<p>Способ применения и дозы Таблетки следует принимать внутрь, проглатывать целиком, не разжевывая, во время или непосредственно после еды, запивая достаточным количеством воды. Взрослые: <i>монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа:</i> Обычная начальная доза составляет 500 мг* или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Возможно дальнейшее постепенное увеличение дозы в зависимости от концентрации глюкозы в крови. 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 три приема. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг в сутки, могут быть переведены на прием препарата Глиформин® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенная на 3 приема. В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства:</p>

Комбинация с инсулином:

Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде 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.

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).

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

* При назначении врачом начальной дозы 500 мг следует использовать лекарственный препарат соответствующей дозировки; делить таблетку дозировкой 1000 мг пополам не разрешается.

необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глиформин® 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 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.

	<p><i>Пациенты пожилого возраста:</i> 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). Длительность лечения определяет врач. Не рекомендуется прерывание приема препарата без указания лечащего врача.</p> <hr/> <p>* При назначении врачом начальной дозы 500 мг следует использовать лекарственный препарат соответствующей дозировки; делить таблетку дозировкой 1000 мг пополам не разрешается!</p>
<p>Особые указания <i>Лактоацидоз</i> 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. 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 7,25), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на</p>	<p>Особые указания <i>Лактоацидоз</i> 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. 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 7,25), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При</p>

лактоацидоз 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 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 нестероидных противовоспалительных препаратов.

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 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).

Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.

Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении

подозрении на лактоацидоз 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 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 нестероидных 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

в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом).

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 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).

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 или репаглинидом).

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:

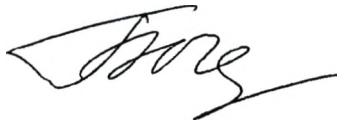
- возраст менее 60 лет;
- индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м²;
- гестационный сахарный диабет в анамнезе;
- семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени;
- повышенная концентрация триглицеридов;
- сниженная концентрация холестерина ЛПВП;
- артериальная гипертензия.

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, 0,85 г, 1 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@akrihin.ru.

С уважением,

Менеджер по фармаконадзору

Тел. +7 910 472 97 81



Богданова Елена