



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

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

РУКОВОДИТЕЛЬ

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

03.04.2018 № 014-845/18

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата
Сиофор® 500



2215171

Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения специалистов в области здравоохранения письмо ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» о новых данных по безопасности и изменении инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата «Сиофор® 500 (МНН: метформин) таблетки, покрытые пленочной оболочкой (500мг)» (регистрационное удостоверение № П N013673/01 от 16.04.2012).

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



Специалистам здравоохранения

Исх. № 106 Москва, от 21.03.2018

Информационное письмо

Компания ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» выражает Вам свое почтение и информирует о получении новых данных по безопасности лекарственного средства Сиофор® 500 (МНН: Метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (500 мг), РУ № П N013673/01 от 16.04.2012.

Новые данные в раздел «Фармакокинетика»

Раздел «Фармакокинетика» представлен в редакции:

«Абсорбция»

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Доля невсосавшегося метформина, обнаруженного в кале, составляет 20 – 30%. Процесс всасывания метформина характеризуется насыщаемостью. Предполагается, что фармакокинетика его всасывания нелинейна. Максимальная концентрация (C_{\max}) (примерно 2 мкг/мл или 15 мкмоль) в плазме крови достигается через 2,5 ч. При применении в рекомендуемых дозах равновесная концентрация метформина в плазме крови достигается в течение 24–48 ч и, как правило, не превышает 1 мкг/мл. Абсолютная биодоступность у здоровых добровольцев составляет 50 – 60%. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Распределение

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы крови. C_{\max} в крови ниже C_{\max} в плазме крови и достигается примерно за то же время. Метформин проникает в эритроциты. Вероятно, эритроциты представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Средний объем распределения составляет 63 – 276 л.

Метаболизм и выведение

Подвергается метаболизму в очень слабой степени, метаболитов в организме не обнаружено. Выводится преимущественно почками в неизменном виде. Клиренс метформина у здоровых добровольцев составляет более 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 ч.

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек клиренс метформина уменьшается пропорционально клиренсу креатинина, соответственно, период полувыведения увеличивается, концентрация метформина в плазме крови повышается, повышается риск его кумуляции.

Дети

При однократном применении в дозе 500 мг у детей фармакокинетические параметры метформина были сходны с таковыми у здоровых взрослых.

При многократном применении в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней у детей C_{\max} и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{0-t}) метформина были снижены

примерно на 33% и 40% соответственно, по сравнению со взрослыми пациентами с сахарным диабетом, которые получали метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней. Поскольку доза метформина подбирается индивидуально на основании показателей гликемического контроля, полученные данные имеют ограниченную клиническую значимость.»

Новые данные в раздел «Противопоказания»

Из раздела исключено противопоказание – «диабетическая кома»; добавлено противопоказание – «любой тип острого метаболического ацидоза (в том числе в анамнезе)», изменен клиренс креатинина с 45 мл/мин на 30 мл/мин с уточнением тяжести почечной недостаточности – «тяжелая»; уточнены виды анестезии при хирургических вмешательствах, при которых применение метформина противопоказано в течение 48 ч до начала и после окончания операции.

Новые данные в раздел «С осторожностью»

Раздел «С осторожностью» содержит информацию «детский возраст от 10 до 12 лет»; в разделе изменен диапазон клиренса креатина с 45 – 59 мл/мин на 30 – 59 мл/мин для пациентов с почечной недостаточностью.

Новые данные в раздел «Способ применения и дозы»

Добавлен подраздел «Пациенты с нарушением функции почек» и представлен в редакции:

СКФ мл/мин	Максимальная суточная доза (разделенная на 2–3 приема)	Комментарии
60–89	3000 мг	Доза может быть уменьшена при снижении функции почек.
45–59	2000 мг	Перед началом лечения метформином следует учесть все факторы, увеличивающие риск лактоацидоза. Начальная доза не должна составлять более половины максимальной суточной дозы.
30–44	1000 мг	
< 30	-	Метформин противопоказан.

Новые данные в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»

В подраздел «Одновременное применение требует осторожности» внесены следующие дополнения.

Добавлена информация о негативном влиянии на функцию почек некоторых лекарственных препаратов:

«Некоторые лекарственные препараты (НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)-2, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно «петлевые») могут оказывать негативное воздействие на функцию почек, что может увеличить риск возникновения лактоацидоза. В начале и на фоне лечения такими препаратами в комбинации с метформином необходим тщательный мониторинг функции почек.»

Добавлен новый подраздел «*Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (ОСТ1 и ОСТ2)*» и представлен в редакции:

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

Добавлена информация:

«Гипогликемическое действие метформина могут снижать фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, изониазид, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, левотироксин натрия.

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.

Одновременное применение с циметидином снижает скорость выведения метформина, что может приводить к развитию лактоацидоза.»

Новые данные в раздел «Особые указания»:

Раздел дополнен информацией о применении метформина у детей:

«Клинический опыт применения метформина у детей в возрасте от 10 до 12 лет ограничен, поэтому у детей в указанной возрастной группе необходим наиболее тщательный контроль.»

Обновлена информация о дополнительных факторах риска развития сахарного диабета, при которых рекомендовано применение метформина у пациентов с предиабетом:

«Применение препарата у пациентов с предиабетом рекомендовано при наличии дополнительных факторов риска развития явного сахарного диабета 2 типа, к которым относятся: возраст менее 60 лет, индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м², гестационный сахарный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой линии родства, повышенная концентрация триглицеридов, сниженная концентрация холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия.»

Указана информация о влиянии метформина на фертильность:

«Метформин не влиял на фертильность самцов и самок крыс при применении в дозах, втрое превышающих максимальную рекомендованную суточную дозу для человека.»

В раздел также добавлены состояния, на фоне которых наиболее часто возможно развитие лактоацидоза; добавлена информация о необходимости временного прекращения лечения метформином в случае обезвоживания; о способности гипотензивных препаратов, диуретиков или НПВП на фоне приема метформина резко ухудшать функцию почек и предупреждение о необходимости начинать лечение с осторожностью; добавлен

подраздел «Диагностика»; добавлена информация о необходимости предупреждения лиц, осуществляющих уход за пациентами; о риске возникновения лактоацидоза; об обязанности врачей предупреждать пациентов о риске развития и симптомах лактоацидоза; добавлен подраздел «Введение йодсодержащих контрастных веществ»; в подразделе «Хирургические операции» добавлена информация о видах анестезии; в подраздел «Функция почек» добавлена информация о том, что препарат противопоказан при СКФ менее 30 мл/мин; о необходимости приостановки лечения метформином при наличии состояний, оказывающих влияние на функцию почек.»

Подраздел «Лактоацидоз» представлен в редакции:

«Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, наиболее часто возникающим на фоне острого ухудшения функции почек, сердечно-легочной патологии или сепсиса. Кумуляция метформина на фоне острого ухудшения функции почек увеличивает риск возникновения лактоацидоза.

В случае обезвоживания (тяжелая диарея или рвота, лихорадка или пониженное потребление жидкости) следует временно прекратить лечение метформином и обратиться к врачу.

Лечение пациентов, принимающих метформин, препаратами, способными резко ухудшать функцию почек (такими как гипотензивные препараты, диуретики или НПВС), следует начинать с осторожностью.

Следет учитывать и другие сопряженные факторы риска лактоацидоза, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность и любое другое состояние, связанное с выраженной гипоксией, а также совместное применение с лекарственными препаратами, которое может привести к лактоацидозу (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.»

Добавлен подраздел «Диагностика» и представлен в редакции:

«Пациенты и/или лица, осуществляющие уход за пациентами, должны быть проинформированы о риске возникновения лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными спазмами, выраженной астенией и гипотермией с последующей комой. В случае возникновения подозрительных симптомов пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться за медицинской помощью.

Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови (менее 7,35), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват.

Врачи должны предупреждать пациентов о риске развития и симптомах лактоацидоза.»

В подраздел «Функция почек» добавлена информация:

«При СКФ менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. Лечение метформином должно быть приостановлено при наличии состояний, которые могут оказывать влияние на функцию почек.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функции почек у пожилых пациентов (из-за бессимптомного характера), при одновременном применении гипотензивных лекарственных средств, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.»

Добавлен подраздел «Введение йодсодержащих контрастных веществ» и представлен в редакции:

«Введение йодсодержащих контрастных веществ»

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может привести к нефропатии и кумуляции метформина, что повышает риск развития лактоацидоза. Применение метформина необходимо прекратить за 48 ч перед проведением такой процедуры и возобновить не ранее чем через 48 ч после нее при условии, что в ходе обследования функция почек были признана нормальной (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Подраздел «Хирургические операции» представлен в редакции:

«Хирургические операции»

Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения хирургических операций под общей, спинальной или эпидуральной анестезией и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после хирургического вмешательства при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

С учетом вышеуказанных данных компания проводит работу по включению данной информации в соответствующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата Сиофор® 500 (МНН: Метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (500 мг), РУ № П N013673/01 от 16.04.2012.

При возникновении вопросов по информации, изложенной в данном письме, просим направлять их в ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» по адресу:

Россия, 123112, г. Москва,
Пресненская набережная, д. 10,
БЦ "Башня на Набережной", Блок Б,
тел. (495) 785-01-00, факс (495) 785-01-01.

Также напоминаем о необходимости сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях в уполномоченный орган Российской Федерации.

С уважением,

Руководитель отдела регистрации и претензий



Харченко Н.Б.