



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



2219573

Субъекты обращения  
лекарственных средств

23.04.2018 № 014-969/18

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Сиофор 1000

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 ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» о новых данных по безопасности лекарственного препарата «Сиофор 1000 (МНН: Метформин) таблетки покрытые оболочкой 1 г».

Приложение: на 3 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



**Специалистам здравоохранения**

Исх. № 110 Москва, от 03.04.2018

### *Информационное письмо*

Компания ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» выражает Вам свое почтение и информирует о получении новых данных по безопасности лекарственного средства Сиофор® 1000 (МНН: Метформин), таблетки, покрытые оболочкой (1000 мг), РУ № ЛС-002180 от 13.04.2012.

#### ***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 «С осторожностью»***

Раздел «С осторожностью» содержит информацию «детский возраст от 10 до 12 лет.

#### ***Новые данные в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»***

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

Добавлена информация:

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

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

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.»

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.»

#### ***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/м<sup>2</sup>, гестационный сахарный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой линии родства, повышенная концентрация триглицеридов, сниженная концентрация холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия.»

Раздел дополнен информацией 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.»

С учетом вышеуказанных данных компания проводит работу по включению данной информации в соответствующие разделы инструкции по применению лекарственного препарата Сиофор® 1000 (МНН: Метформин), таблетки, покрытые пленочной оболочкой (1000 мг), РУ № ЛС-002180 от 13.04.2012.

При возникновении у Вас 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.