

МОТИРОН

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название: Мотирон.

Международное непатентованное название: метформин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

Мотирон 500 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит: Метформина гидрохлорид BP 500 мг

Вспомогательные вещества q.s.
Краситель: диоксид титана

Мотирон 850 мг: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой содержит: Метформина гидрохлорид BP 850 мг

Вспомогательные вещества q.s.
Краситель: диоксид титана

Фармакотерапевтическая группа: Пероральный гипогликемический препарат класса бигуанидов.
Код АТХ: А10BA02.

Фармакологическое действие:

Фармакодинамика:

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 утилизирует глюкозу клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает чувствительность рецепторов к инсулину и утилизирует глюкозу. Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает концентрацию общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

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 изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля.

Фармакокинетика:

Абсорбция - после приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно полно. Доля невоссавшегося 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 часа. 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 составляет 50-60 %. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается.

Распределение - метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. 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 400 мл/м (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина (КК)), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушениями 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.

Показания к применению:

Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:

- 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.

Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля.

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к метформину и другим компонентам 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;

клинические выраженные проявления острых или 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;
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- 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 в сутки);
- беременность;
- детский возраст до 10 лет.

Беременность и период лактации:

Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков развития плода и перинатальной смертности. 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, прием препарата Мотирон должен быть прекращен и, в случае сахарного диабета 2 типа, назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать концентрацию глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме, для снижения риска возникновения пороков развития плода.

Метформин проникает в грудное молоко. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако, в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период грудного вскармливания не рекомендовано. Решение о его прекращении должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

Способ применения и дозы:

Взрослые

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа:

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 способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. 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.

Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг в сутки, могут быть переведены на прием препарата Мотирон 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 Мотирон 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 Мотирон 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 от 10 до 18 лет:

У детей с 10-летнего возраста препарат Мотирон может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозы необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.

Пациенты особых клинических групп

Пациенты пожилого возраста

Из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раза в год).

Пациенты с почечной недостаточностью

Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 45-59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 45-59 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг или 850 мг один раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг в сутки, разделенная на 2 приема. Функция почек должна тщательно контролироваться (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен.

Продолжительность лечения

Препарат Мотирон следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Побочные действия:

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом: Очень частые: $\geq 1/10$, Частые: $\geq 1/100$, $< 1/10$, Нечастые: $\geq 1/1000$, $< 1/100$, Редкие: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$, Очень редкие: $< 1/10\ 000$, Неизвестные: не могут оцениваться при неизвестных данных.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: Очень редко: лактоацидоз.

При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В12. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Нарушения со стороны нервной системы: Часто: нарушение вкуса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита.

Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза в день во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Очень редко: кожные реакции такие, как эритема, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: Очень редко: нарушение показателей функции

печени и гепатит (после отмены метформина эти нежелательные явления полностью исчезают).

Опубликованные данные, постмаркетинговые данные, а также контролируемые клинические исследования в ограниченной детской популяции в возрастной группе 10 - 16 лет показывают, что побочные эффекты у детей по характеру и тяжести схожи с таковыми у взрослых пациентов.

Передозировка:

Симптомы: при применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раза превышающей максимальную суточную дозу) гипогликемия не наблюдалась, однако отмечалось развитие лактоацидоза, симптомами которого являются выраженная слабость, респираторные нарушения, сонливость, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, гипотермия, снижение артериального давления, рефлекторная брадикардия. Могут отмечаться мышечные судороги, спутанность и потеря сознания.

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза лечение препаратом 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

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

На фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение метформино необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до и во возобновлять ранее 48 часов после рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь

При остром алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печеночной недостаточности.

В период терапии препаратом следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие осторожности

Даназол

Не рекомендуется одновременный прием даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При совместном применении в случае необходимости терапии даназолом, а также после ее прекращения, требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Хлорпромазин

При приеме в больших дозах (100 мг в сутки) повышает концентрацию глюкозы в крови, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы препарата под контролем концентрации глюкозы в крови.

Глюкокортикоستيroidы (ГКС)

ГКС системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают концентрацию глюкозы в крови, иногда вызывая кетоз. При совмещении терапии ГКС и после ее прекращения требуется коррекция дозы метформина под контролем концентрации глюкозы в крови.

Диуретики

Одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если КК ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций бета2-адреномиметики

Повышают концентрацию глюкозы в крови вследствие стимуляции бета-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль концентрации глюкозы в крови. При необходимости рекомендуется назначение инсулина. При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Гипотензивные лекарственные средства

Гипотензивные лекарственные средства, за исключением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, могут снижать концентрацию глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина. Нифедипин повышает абсорбцию и C_{max} метформина.

Производные сульфонилмочевины, инсулин, акарбоза, салицилаты

При одновременном применении метформина с производными сульфонилмочевины, акарбозой, салицилатами возможно развитие гипогликемии.

Катионные лекарственные средства

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных каналах, конкурируют с метформинном за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max} .

Пероральные контрацептивные средства, элинефрин, глюкагон, гормоны щитовидной железы, производные фенотиазида, никотиновая кислота

Гипогликемическое действие метформина могут снижать фенотиазиды, глюкагон, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин, симпатомиметики, никотиновая кислота, ионизаторы «медленных» кальцевых 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.

Субстраты транспорта органических катионов OCT1 и OCT2

Метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2.

При совместном применении с метформинном:

- ингибиторы OCT1 (такие как верапамил) могут снизить гипогликемическое действие метформина;
- индукторы OCT1 (такие как рифампицин) могут увеличить всасывание метформина в желудочно-кишечном тракте и усилить его гипогликемическое действие;
- ингибиторы OCT2 (такие как циметидин, долутетгавир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконозол) могут снизить выведение метформина почками и привести к увеличению его концентрации в плазме крови;
- ингибиторы OCT1 и OCT2 (такие как кризотиниб, олапарид) могут снизить гипогликемическое действие метформина.

Особые указания:

Лактоацидоз

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 pH крови (менее 7,25), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенные анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение препарата Мотирон должно быть прекращено за 48 часов до проведения плановых хирургических операций и может быть возобновлено не ранее чем через 48 часов 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.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг сердечной функции и функции почек во время приема метформина. Прием метформина при сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

Дети и подростки

Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения препаратом Мотирон. В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако, ввиду отсутствия долгосрочных данных, рекомендовать тщательный контроль последующего влияния метформина на эти параметры у детей, особенно в период полового созревания. Клинический опыт применения метформина у детей в возрасте 10-12 лет ограничен, поэтому у детей в указанной возрастной группе необходим наиболее тщательный контроль.

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 в сутки).

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).

Производные 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 более 30 кг/м², гестационный сахарный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой линии родства, повышенная концентрация триглицеридов, сниженная концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности, артериальная гипертензия.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами:

Монотерапия препаратом Мотирон не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске развития гипогликемии при применении препарата Мотирон в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производными сульфонилмочевины, репаглинидом, инсулином), при которой ухудшается способность к управлению транспортными средствами и занятиям другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой психомоторных реакций.

Форма выпуска:

Мотирон 500 мг: 10 таблеток в каждом блистере ПВХ. 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Мотирон 850 мг: 10 таблеток в каждом блистере ПВХ. 6 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке.

Условия хранения:

Хранить в сухом и защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C и в местах, недоступных для детей.

Срок годности:

Указано на упаковке. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска:

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.

По рецепту врача.