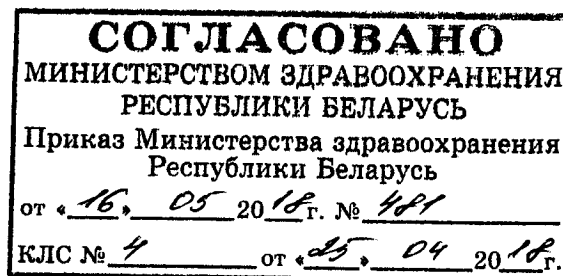


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

Метформин Лонг 500

Торговое название: Метформин Лонг 500.

Международное непатентованное название: Metformin.

Форма выпуска: таблетки с модифицированным высвобождением 500 мг.

Описание: овальные таблетки белого цвета, с двояковыпуклой поверхностью, допускается мраморность.

Состав: одна таблетка содержит: *действующего вещества:* метформина гидрохлорида – 500 мг; *вспомогательные вещества:* гипромеллоза, кроскармеллоза натрия, гипромеллоза К 100 М, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат.

Фармакотерапевтическая группа: лекарственные средства для лечения сахарного диабета. Средства для снижения уровня глюкозы в крови, кроме инсулина.

Код АТХ: А10ВА02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

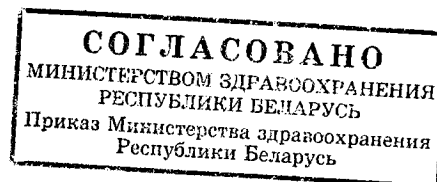
Метформин – бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемии. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет

ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

Фармакокинетика

Всасывание



После перорального приема дозы в форме таблетки пролонгированного действия, всасывание метформина замедленно по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет 7 ч. В то же время TC_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 ч.

После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки. Колебания максимальной концентрации метформина (C_{max}) и AUC у отдельных пациентов в случае приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия сравнимы с теми же показателями, как и в случае приема таблеток с обычным профилем высвобождения. Всасывание метформина из таблеток пролонгированного высвобождения не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Распределение

Связь с белками плазмы незначительна. Метформин частично связывается с эритроцитами. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. При обычных терапевтических дозах кумуляции метформина в плазме не наблюдается, за исключением случаев нарушения функции почек. Средний объем распределения колеблется в диапазоне 63 – 276 л.

Метаболизм

Метформин не участвует в обмене веществ, и, поскольку связь с белками плазмы незначительна, метаболизируется в несвязанной форме. Метаболитов у человека не обнаружено. Метформин выводится в неизменённом виде почками.

Выведение

Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счёт клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 ч.

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у больных с избыточной массой тела) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами или совместно с инсулином.

Способ применения и дозы

Монотерапия или комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Рекомендуемая начальная доза – 1 таблетка лекарственного средства (ЛС) Метформин Лонг 500 в сутки.

Через 10 – 15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в сыворотке крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза 4 таблетки ЛС Метформин Лонг 500 в сутки (2000 мг).

Дозу лекарственного средства рекомендуется принимать 1 раз в сутки во время еды вечером, увеличивая на 500 мг каждые 10-15 дней до макси-

мальной дозы 2000 мг. Если при применении максимальной дозы 2000 мг 1 раз в сутки необходимый уровень гликемии не удается достичь, принимаемую дозу можно разделить на 2 приема (1 раз утром и 1 раз вечером, во время приема пищи). Если после этого необходимый уровень гликемии не достигается, можно применять метформин в таблетках с немедленным высвобождением в максимальной рекомендованной дозе – 3000 мг в сутки.

Для пациентов, которые уже принимают метформин, начальная доза лекарственного средства Метформин Лонг должна быть эквивалентна дозе таблеток с немедленным высвобождением. Пациентам, принимающих метформин в дозе выше 2000 мг, переход на Метформин Лонг не рекомендуется.

В случае перехода на лекарственное средство Метформин Лонг 500 необходимо прекратить прием другого противодиабетического лекарственного средства.

Метформин Лонг 750 предназначен для пациентов, которые уже получают метформин в таблетках с немедленным высвобождением.

Доза ЛС Метформин Лонг 750 должна быть эквивалентна суточной дозе метформина таблеток с немедленным высвобождением с величиной максимальной дозы 1500 мг вечером во время еды.

Комбинированная терапия в сочетании с инсулином.

Для достижения лучшего контроля за уровнем глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза ЛС Метформин Лонг 500 составляет 1 таблетка в сутки во время еды вечером, в то время как тогда дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови. Для пациентов, уже получавших метформин и инсулин в комбинированной терапии, доза ЛС Метформин Лонг 750 должна быть эквивалентна суточной дозе метформина с величиной максимальной дозы 1500 мг вечером во время еды, в то время как доза инсулина корректируется на основе измерений уровня глюкозы в крови.

Пациенты пожилого возраста и лица со сниженной функции почек

Пожилым пациентам и пациентам со сниженной функцией почек дозу метформина необходимо подбирать на основании оценки функции почек (см. раздел «Меры предосторожности»).

Метформин можно применять для лечения пациентов с умеренным снижением уровня клиренс креатинина (60 – 89 мл/мин) при условии отсутствия других заболеваний, которые могут повышать риск развития лактоацидоза, со следующей корректировкой доз:

- начальная доза – 500 мг метформина гидрохлорида один раз в сутки;
- максимальная рекомендованная доза составляет 1000 мг в сутки, разделенная на 2 приема. Функция почек в период лечения должна подвергаться тщательному контролю (каждые 3 – 6 месяцев);
- при снижении уровня клиренса креатинина ниже 60 мл/мин лечение метформином должно быть незамедлительно прекращено.

Дети

Из-за отсутствия данных по применению ЛС Метформин Лонг не следует применять у детей до 18 лет.

Побочное действие

Определение частоты побочных реакций: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), *очень редко* ($\geq 1/10\ 000$), *единичные случаи* (не могут оцениваться при имеющихся данных).

Побочное действие представлено в порядке снижения значимости:

Нервная система

Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту – 3 %).

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита.

Наиболее часто они возникают в начальном периоде лечения. В большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время или после приема пищи, разделив суточную дозу на 2 приема в день. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. При длительном сохранении симптомов следует прекратить прием лекарственного средства и обратиться за консультацией к врачу.

Кожа и подкожная клетчатка

Очень редко: кожные реакции такие, как эритема, зуд, крапивница.

Нарушения обмена веществ

Очень редко: лактоацидоз (см. раздел «Меры предосторожности»).

У пациентов, получавших лечение метформином длительное время, может наблюдаться снижение всасывания витамина В₁₂, сопровождающееся снижением его концентрации в сыворотке крови. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии. Ранними симптомами лактоацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боли в животе, боли в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Гепато-билиарные расстройства

Имеются единичные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитах; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают.

Если диспептические симптомы не исчезают, лечение метформином следует прекратить.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метформину гидрохлориду или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;

- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 60 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек;
- дегидратация (при диарее, рвоте), лихорадка, тяжёлые инфекционные заболевания;
- состояния гипоксии (шок, сепсис, почечные инфекции, бронхолегочные заболевания);
- клинически выраженные проявления острых и 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 (см. раздел «Меры предосторожности»);
- печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беременность, период грудного вскармливания;
- лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение не менее 2-х дней до и в течение 2-х дней после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 кал/сут);
- дети до 18 лет.

С осторожностью

Применять лекарственное средство у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза.

Передозировка

При применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза.

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза лечение лекарственным средством необходимо немедленно прекратить, больного срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

Лактоацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактоацидоза должно проводиться в клинике. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим выводить лактат и метформин, является гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у больных сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Назначение ЛС Метформин Лонг следует отменить за 48 ч до и не возобновлять ранее 2 дней после рентгенологического исследования с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации: прием алкоголя повышает риск развития лактоацидоза во время острой алкогольной интоксикации, особенно в случае:

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

Во время приема лекарственного средства следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие особой осторожности

Даназол: не рекомендуется одновременный прием даназола с во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приема последнего требуется коррекция дозы ЛС Метформин Лонг под контролем содержания глюкозы.

Хлорпромазин: при приеме в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приема последних требуется коррекция дозы ЛС Метформин Лонг под контролем уровня гликемии.

Глюкокортикостероиды (ГКС) системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают гликемию, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС, и после прекращения приема последних, требуется коррекция дозы ЛС Метформин Лонг под контролем уровня гликемии.

Диуретики: одновременный прием петлевых диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать ЛС Метформин Лонг, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций бета-2 симпатомиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции бета-2-рецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

Лекарственные средства, влияющие на органические катионные транспортеры (ОСТ)

Метформин является субстратом для обоих органических катионных транспортеров OСТ 1 и OСТ 2.

Совместное применение метформина с:

- ингибиторами OСТ1 (например, верапамил) может снижать эффективность метформина;
- индукторами OСТ1 (напримр, рифампицин) могут увеличить желудочно-кишечную абсорбцию и эффективность метформина.
- ингибиторами OСТ2 (такие как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) могут снизить выведение почками метформина и таким образом привести к увеличению концентрации метформина в плазме;
- ингибиторами такими как OСТ1 и OСТ2 (например, кризотиниб, олапариб) может привести к изменению эффективности метформина.

Особую осторожность следует соблюдать у пациентов с почечной недостаточностью, если эти лекарственные средства применяют совместно с метформином, так как концентрация метформина в плазме может увеличиться. При необходимости регулировки дозы метформина необходимо учитывать как ингибиторы, так и индукторы OСТ, так как это может изменить эффективность метформина.

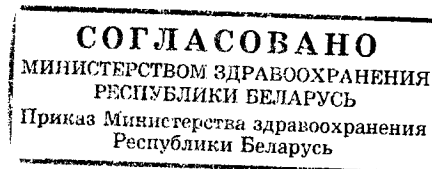
При одновременном применении ЛС Метформин Лонг с производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами возможно усиление гипогликемического действия.

Нифедипин повышает абсорбцию и C_{\max} метформина.

Катионные лекарственные средства (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют за канальцевые транспортные системы.

Меры предосторожности

Лактоацидоз



Лактоацидоз является редким, но тяжелым метаболическим осложнением, которое может возникнуть как результат кумуляции метформина гидрохлорида. Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом и почечной недостаточностью тяжелой степени. Факторы риска возникновения лактоацидоза: плохо регулируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность или любое состояние, связанное с гипоксией. Лактоацидоз характеризуется мышечными судорогами, ацидозной одышкой, болями в животе и гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы. Лабораторными признаками развития лактоацидоза являются повышение уровня лактата сыворотки более 5 ммоль/л, снижение рН крови на фоне электролитных нарушений и увеличение отношения лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз, необходимо прекратить применение лекарственного средства и немедленно госпитализировать пациента.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью подвержены большому риску развития гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин может применяться только при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек. Пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью метформин противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Хирургическое вмешательство

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.



Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

При проведении радиологических исследований с применением рентгеноконтрастных средств необходимо прекратить применение лекарственного средства Метформин Лонг за 48 ч до проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 ч после рентгенологического исследования и оценки функции почек.

Нарушения функций почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять содержание и/или клиренс креатинина в сыворотке: 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 клиренсом креатинина на нижней границе нормы. Терапию ЛС Метформин Лонг рекомендуется начинать после оценки функции почек. При снижении клиренса креатинина функцию почек следует контролировать не реже 2 – 4 раз в год.

Пожилые пациенты

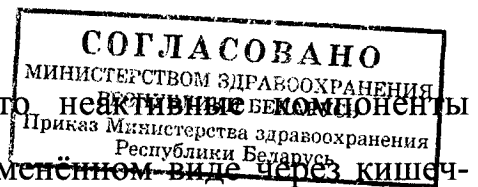
Данные об эффективности метформина у пациентов 75 лет и старше ограничены, поэтому назначение метформина данной категории пациентов не рекомендуются.

Другие меры предосторожности

Пациентам рекомендуется соблюдать диету с регулярным распределением потребления углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой должны соблюдать гипокалорийную диету.

Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность, когда он используется в комбинации с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины и др.).

Следует регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.



Необходимо предупредить пациента, что ~~неактивные компоненты~~ ЛС Метформин Лонг могут выделяться в неизменённом виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность лекарственного средства.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема ЛС Метформин Лонг, лекарственное средство должно быть отменено, и назначена инсулинотерапия. Пациентка должна информировать врача о наступлении беременности на фоне приема ЛС Метформин Лонг. Так как данных по проникновению метформина в грудное молоко нет, то данное лекарственное средство противопоказано при грудном вскармливании.

При необходимости применения ЛС Метформин Лонг в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

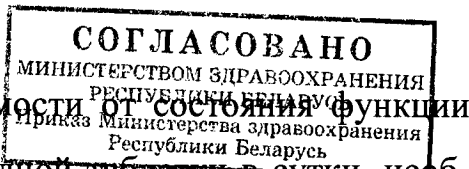
Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Монотерапия ЛС Метформин Лонг не вызывает гипогликемии, и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске возникновения гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими лекарственными средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид).

Применение у пожилых пациентов

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при одновременном применении антигипертензивных лекарственных средств, диуретиков или нестероидных противовоспалительных средств.



Дозу подбирают индивидуально в зависимости от состояния функции почек. Начальная доза должна быть не более одной таблетки в сутки, необходимо регулярно контролировать состояние функции почек.

Применение у детей и подростков

ЛС Метформин Лонг не рекомендован для применения у детей и подростков.

Упаковка

10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 177 735612, 731156.