

## ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата МЕТФОРМИН ЛОНГ

**Регистрационный номер:** ЛП-005288
**Торговое наименование препарата:** Метформин Лонг
**Международное непатентованное наименование (МНН):** метформин
**Лекарственная форма:** таблетки с пролонгированным высвобождением
**Состав на одну таблетку 500 мг:**
*Действующее вещество:* метформина гидрохлорид - 500,00 мг.
*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза - 374,80 мг; повидон-К25 - 16,20 мг; магиян стеарат - 4,50 мг; кремния диоксид коллоидный - 4,50 мг.
**Состав на одну таблетку 750 мг:**
*Действующее вещество:* метформина гидрохлорид - 750,00 мг.
*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза - 377,52 мг; повидон-К25 - 20,88 мг; магиян стеарат - 5,80 мг; кремния диоксид коллоидный - 5,80 мг.
**Состав на одну таблетку 1000 мг:**
*Действующее вещество:* метформина гидрохлорид - 1000,00 мг.
*Вспомогательные вещества:* гипромеллоза - 380,24 мг; повидон-К25 - 25,56 мг; магиян стеарат - 7,10 мг; кремния диоксид коллоидный - 7,10 мг.
**Описание:**

*Дозировка 500 мг:* капсулообразные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской с одной стороны, практически без запаха.

*Дозировка 750 мг и 1000 мг:* овальные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской с одной стороны, практически без запаха.

**Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов.

**Код АТХ:** А10БА02

**Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика*

Метформин - гипогликемическое средство из группы бигуанидов, снижающее 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 утилизирует глюкозы клетки. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

**Фармакокинетика**

*Абсорбция*

После однократного приема метформина в дозе 1500 мг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 500 мг и 750 мг среднее время достижения максимальной концентрации метформина в плазме крови (ТC<sub>max</sub>) составляет 5 ч (в диапазоне 4-12 ч). После однократного приема после приема пищи 1 таблетки метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением 1000 мг среднее ТC<sub>max</sub> (1214 нг/мл) составляет 5 ч (в диапазоне 4-10 ч).

В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метформина с обычным высвобождением, максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) и площадь под кривой «концентрация-время» (АUC) увеличиваются не пропорционально принимаемой дозе. После однократного приема метформина в дозе 2000 мг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением АUC аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением в дозе 1000 мг 2 раза в сутки. Внутрииндивидуальная вариабельность С<sub>max</sub> и АUC после приема метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением.

После однократного приема метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением в дозе 1000 мг после приема пищи АUC увеличивается на 77%, С<sub>max</sub> увеличивается на 26% и ТC<sub>max</sub> увеличивается примерно на 1 ч. Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от состава принимаемой пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме метформина в дозе до 2000 мг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением.

*Распределение*

Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы, способен накапливаться в эритроцитах. С<sub>max</sub> в крови ниже С<sub>max</sub> в плазме крови, и достигается примерно через такое же время. Средний объем распределения составляет 63-276 л.

*Метаболизм*

Подвергается метаболизму в очень слабой степени, метаболитов в организме не обнаружено.

*Выведение*

Выводится почками в неизменном виде. Клиренс метформина у здоровых добровольцев составляет более 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина (КК)), 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 КК, соответственно, период полувыведения увеличивается, концентрация метформина в плазме крови повышается, повышается риск его кумуляции.

**Показания к применению**

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

- в качестве монотерапии;
- в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или с инсулином.

**Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу препарата;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (КК менее 45 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты); тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей); шок;
- 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 (например, внутривенная урография, ангиография);
- соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
- детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению.

**С осторожностью**

Применять препарат у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (КК 45-59 мл/мин); в период грудного вскармливания.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

*Фертильность*

Метформин не влияял на фертильность самцов или самок крыс при применении в дозах, вдвое превышающих максимальную рекомендованную суточную дозу для человека.

*Беременность*

Применение метформина при беременности противопоказано.

Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков 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, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме для снижения риска возникновения пороков развития плода.

*Период грудного вскармливания*

Метформин проникает в грудное молоко. Нежелательные реакции 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 прекращении грудного вскармливания должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

**Способ применения и дозы**

Таблетки следует принимать внутрь, проглатывать целиком, не разжевывая, запивая достаточном количеством жидкости, 1 раз в день во время или после ужина.

Доза препарата подбирается врачом индивидуально в зависимости от концентрации глюкозы в крови.

*Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами.*

- У пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата является 500 мг или 750 мг в сутки во время или после ужина. Через каждые 10-15 дней рекомендуется корректировать дозу на основании результатов измерения концентрации глюкозы в плазме крови. Медленное увеличение дозы способствует лучшей переносимости со стороны желудочно-кишечного тракта.
- В случае перехода с другого гипогликемического средства, подбор дозы препарата Метформин Лонг производят как описано выше, начиная с применения 500 мг или 750 мг, с возможным последующим переходом на 1000 мг метформина.
- Препарат Метформин Лонг 1000 мг следует принимать 1 раз в день во время или после ужина.
- Препарат Метформин Лонг 1000 мг назначают в качестве поддерживающей терапии пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением в дозе 1000 мг и 2000 мг. Для перехода на препарат Метформин Лонг суточная доза должна быть эквивалентна суточной дозе метформина с обычным высвобождением.
- Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на препарат Метформин Лонг.

*Комбинация с инсулином*

Для достижения лучшего гликемического контроля препарат Метформин Лонг и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Метформин Лонг составляет 1 таблетку 500 мг или 750 мг 1 раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Далее возможен переход на метформин с пролонгированным высвобождением 1000 мг.

*Суточная доза*

Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Метформин Лонг составляет 2000 мг. Если при приеме максимальной рекомендованной дозы 1 раз в день не удается достичь адекватного уровня гликемии, максимальная доза может быть разделена на 2 приема: 1 таблетка 1000 мг - во время завтрака и 1 таблетка 1000 мг - во время ужина.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат Метформин Лонг 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. Начальная доза составляет 500 мг или 750 мг 1 раз в сутки. Максимальная 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.

*Пожилые пациенты и пациенты со сниженной функцией почек*

Пожилым пациентам дозу корректируют на основании оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно, не менее 2 раз в год.

*Продолжительность курса лечения*

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

*Пропуск дозы*

В случае пропуска приема очередной дозы, следующую дозу следует принять в обычное время. Не следует принимать двойную

дозу препарата.

**Побочное действие**

Побочные эффекты классифицированы в соответствии со следующей частотой развития: *очень часто* (≥ 10%), *часто* (≥ 1%, < 10%), *нечасто* (≥ 0,1%, < 1%), *редко* (≥ 0,01%, < 0,1%), *очень редко* (< 0,01 %), *частота не установлена* (в настоящее время данные о распространенности побочных эффектов отсутствуют).

*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 («металлический» привкус во рту).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто* - тошнота, рвота, боль в животе, отсутствие аппетита, диарея. Эти нежелательные реакции наиболее часто возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко* - нарушение способности функции печени и гепатит; после отмены метформина эти нежелательные реакции полностью исчезают.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень редко* - кожные реакции, такие как эритема, зуд, крапивница.

**Передозировка**

*Симптомы*

При применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) гипогликемии не наблюдалось, однако отмечалось развитие лактоацидоза. Значительная передозировка метформина или сопряженные факторы риска могут привести к развитию лактоацидоза. Симптомами лактоацидоза являются: выраженная слабость, миалгия, боль в животе, респираторные нарушения, повышенная сопливость. При тяжелом лактоацидозе отмечалось развитие артериальной гипотензии и резистентной брадикармии.

*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 препаратами**

*Противопоказанные комбинации*

*Иодосодержащие рентгеноконтрастные средства*

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

*Не рекомендуемые комбинации*

Алкоголь: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:

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

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

**Комбинации, требующие осторожности**

*Лекарственные средства с непрямым гипергликемическим действием (например, алькокортикостероиды (системного и местного действия) и тетракозактид, бета<sub>2</sub>-адренормиметики, даназол, хлорпромазин при приеме в больших дозах (100 мг в день) и диуретики:* 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, исходя из уровня гликемии.

*Диуретики:* однократный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности.

При одновременном применении метформина с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, саллицилатами* возможно развитие гипогликемии.

*Нифедипин* повышает абсорбцию и С<sub>max</sub> метформина.

*Катионные противгельные средства* (амилорид, дигосин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных каналах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его С<sub>max</sub>.

*Колесевелам* при одновременном применении с метформином в форме таблеток с пролонгированным высвобождением увеличивает концентрацию метформина в плазме крови (увеличивает АUC без значительного увеличения С<sub>max</sub>).

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 привести 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, поэтому при совместном применении необходимо регулярно осуществлять контроль МНО.

*Субстраты транспортера органических катионов 1 и 2 (OCT1 и OCT2)*

Метформин является субстратом органических катионов OCT1 и OCT2.

При совместном применении с метформином:

- 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, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) 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 серьёзным осложнением (высокая

смертность при отсутствии неотложного лечения), которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникли, 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, печёночная 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 выраженным недомоганием с общей слабостью, ацидотической одышкой, рвотой, болью в животе, мышечными судорогами 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 лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

*Применение йодосодержащих рентгеноконтрастных средств*

Внутрисосудистое введение йодосодержащих рентгеноконтрастных средств может привести к развитию почечной недостаточности и кумуляции метформина, что повышает риск развития лактоацидоза. Метформин необходимо отменить, в зависимости от функции почек, за 48 ч до или во время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств, и не возобновлять прием ранее 48 ч после него, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной.

*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 раза 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. 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.

*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). Также пациентам следует регулярно делать физические упражнения.

Пациенты должны информировать врача о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях, таких как простуда, инфекции дыхательных путей или инфекции мочевыводящих путей. 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 и др.). Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Монотерапия препаратом не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производными сульфонилмочевины, репаглинидом, инсулином). При появлении симптомов гипогликемии не следует управлять транспортными средствами и механизмами.

**Форма выпуска**

Таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг, 750 мг, 1000 мг. По 3, 5, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминийевой печатной лакированной. По 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100 или 120 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, закупоренные крышками из полистилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-вернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия. Одну банку или 1, 2, 3, 6, 9, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения и производитель**

Держатель РУ: **ООО «Атолл»**,
Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Производитель, ответственный за выпускающий контроль качества: **ООО «Озон»**,

Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Все претензии потребителей следует направлять представителю держателя регистрационного удостоверения: ООО «Озон» 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел.: +79874599991, +79874599992
E-mail:ozon@ozon-pharm.ru