

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

9684 - 2022

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глюкофаж® Лонг, таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка с пролонгированным высвобождением содержит 500 мг метформина гидрохлорида, что соответствует 390 мг метформина.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки с пролонгированным высвобождением.

Белая или почти белая круглая двояковыпуклая таблетка с гравировкой «500» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

- Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточной массой тела и с пониженной толерантностью к глюкозе (ПТГ) и/или нарушенной гликемией натощак (НГН) и/или повышенным уровнем HbA1C, у которых наблюдается:
 - высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (см. раздел 5.1) и
 - пациенты с предиабетом при наличии дополнительных факторов риска развития сахарного диабета 2 типа, несмотря на интенсивные изменения образа жизни в течение 3-6 месяцев.

Терапия лекарственным препаратом Глюкофаж® Лонг должна основываться на оценке факторов рисков, включающей соответствующие меры гликемического контроля, а также с учетом риска развития сердечно-сосудистых осложнений (см. раздел 5.1).

Следует продолжать придерживаться измененного образа жизни после начала приема метформина, за исключением случаев, когда пациент не может этого сделать по медицинским показаниям.

- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. Лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг может использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами, или совместно с инсулином.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ $\geq$ 90 мл/мин)

Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа:

- НА РЕ
9684 - 2022
- Назначение метформина следует рассматривать только в тех случаях, когда интенсивные изменения образа жизни пациента в течение 3-6 месяцев не привели к адекватному гликемическому контролю.
 - Терапия должна начинаться с одной таблетки лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг один раз в сутки во время ужина.
 - Через 10-15 дней рекомендуется корректировка дозы в зависимости от результатов определения уровня глюкозы в крови (значения глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) и/или глюкозы в плазме натощак (ГПН) и/или уровня HbA1c должны находиться в пределах нормы). Постепенное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Максимальная рекомендуемая доза составляет 4 таблетки (2000 мг) один раз в сутки во время ужина.
 - Рекомендуется регулярно (каждые 3-6 месяцев) контролировать показатели гликемии крови (значения ОГТТ и/или ГПН и/или HbA1c), и оценивать риски с целью продолжения, изменения или прекращения лечения.
 - Решение о переоценке лечения требуется также, если пациент изменил свой образ жизни в лучшую сторону, соблюдает диету и/или рекомендованную физическую активность.

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

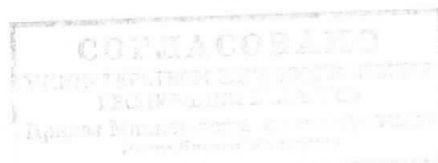
- Обычно начальная доза составляет одну таблетку Глюкофаж® Лонг 500 мг один раз в сутки.
- Через 10-15 дней рекомендуется корректировка дозы в соответствии с результатами измерений уровня содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы способствует уменьшению нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Максимальная рекомендуемая доза составляет 4 таблетки в сутки.
- Дозу следует увеличивать на 500 мг каждые 10-15 дней до максимальной дозы 2000 мг один раз в сутки во время ужина. Если гликемический контроль не достигается при приеме лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг в максимальной дозе 2000 мг один раз в сутки, принимаемую дозу можно разделить на два приема: по 1000 мг два раза в сутки, во время приема пищи. Если после этого гликемический контроль все еще не достигнут, пациенты могут быть переведены на терапию метформином в таблетках с немедленным высвобождением (например, лекарственный препарат Глюкофаж®) в максимальной рекомендованной дозе 3000 мг в сутки.
- Для пациентов, уже получающих метформин в таблетках с немедленным высвобождением, (например, лекарственный препарат Глюкофаж®), начальная доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе метформина в таблетках с немедленным высвобождением. Пациентам, получающим метформин в таблетках с немедленным высвобождением в дозе выше 2000 мг в сутки, переход на лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг не рекомендуется.
- В случае перехода на лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг с другого перорального гипогликемического средства, необходимо прекратить прием другого средства и начать прием лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше.

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 лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг составляет 500 мг один раз в сутки во время еды вечером, тогда как дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Пациенты пожилого возраста



В связи с возможным нарушением функции почек у пожилых людей дозу метформина необходимо подбирать на основании регулярной оценки функции почек (см. раздел 4.4).

Преимущества назначения метформина для снижения риска возникновения или отсрочки проявления симптомов сахарного диабета 2 типа у пациентов в возрасте 75 лет и старше установлены не были (см. раздел 5.1), поэтому назначение метформина не рекомендуется для данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) следует оценивать до начала лечения лекарственными препаратами, содержащими метформин, с последующей её переоценкой не реже одного раза в год. Пациентам с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста, следует чаще контролировать функцию почек, например, каждые 3-6 месяцев.

СКФ (мл/мин)	Максимальная суточная доза	Дополнительные сведения
60-89	2000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.
45-59	2000 мг	Перед началом приема метформина следует принять во внимание факторы, которые могут увеличить риск развития лактацидоза (см. раздел 4.4). Начальная доза должна составлять не более половины максимальной суточной дозы.
30-44	1000 мг	
<30	-	Прием метформина противопоказан.

Дети

Вследствие отсутствия данных по применению лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг не следует назначать детям.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактацидоз, диабетический кетоацидоз).
- Диабетическая прекома.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как:
 - обезвоживание организма
 - тяжелые инфекционные заболевания,
 - шок.
- Заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни):
 - декомпенсированная сердечная недостаточность,
 - дыхательная недостаточность,
 - недавно перенесенный инфаркт миокарда,
 - шок.
- Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лактацидоз:

9684 - 2022

Лактацидоз – очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит накопление метформина, что увеличивает риск развития лактацидоза.

В случае обезвоживания организма (тяжелой диареи или рвоты, лихорадки или уменьшения потребления жидкости) рекомендуется временно прекратить прием метформина и обратиться за медицинской помощью.

Лекарственные препараты, которые могут резко ухудшить функцию почек (такие как гипотензивные средства, диуретики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)), следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим метформин. Другими факторами риска развития лактацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие лактацидоза (см. разделы 4.3 и 4.5).

Пациенты и/или лица, осуществляющие за ними уход, должны быть проинформированы о риске развития лактацидоза. Характерными признаками лактацидоза являются ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-либо симптомов возникновения лактацидоза пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. Лабораторными признаками развития лактацидоза являются снижение pH крови ($<7,35$), повышение уровня лактата в сыворотке крови (> 5 ммоль/л) и увеличение анионной разницы и соотношения лактат/пируват.

Нарушение функции почек:

Следует оценивать СКФ до начала лечения и регулярно в последующем, см. раздел 4.2. Метформин противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин и должен быть временно отменен при наличии состояний, влияющих на функцию почек, см. раздел 4.3.

Сердечная недостаточность:

Пациенты с сердечной недостаточностью подвержены большему риску развития гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять только при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек.

Пациентам с острой и декомпенсированной сердечной недостаточностью лечение метформином противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста:

Вследствие ограниченных данных о терапевтической эффективности метформина у пациентов в возрасте 75 лет и старше для снижения риска возникновения или отсрочки проявления симптомов сахарного диабета 2 типа назначение метформина для данной группы пациентов не рекомендуется.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ:

Внутривенное введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может спровоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, которая может привести к накоплению метформина и повышению риска развития лактацидоза. Следует прекратить прием метформина до или во время проведения процедуры визуализации и не возобновлять

прием, по крайней мере, в течение 48 часов после завершения процедуры, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной, см. разделы 4.2 и 4.5.

Хирургическое вмешательство:

Прием метформина должен быть временно приостановлен во время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия метформином может быть возобновлена не ранее, чем через 48 часов после завершения операции или возобновления перорального питания, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Другие меры предосторожности:

Всем пациентам рекомендуется соблюдать диету с равномерным распределением потребления углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны продолжать соблюдать диету с ограничением калорийности.

Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

Метформин может снижать уровень витамина B12 в сыворотке крови. Риск снижения уровня витамина B12 повышается с увеличением дозы метформина, продолжительности лечения и/или у пациентов с известными факторами риска, вызывающими дефицит витамина B12. В случае подозрения на недостаток витамина B12 (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать уровень витамина B12 в сыворотке крови. Периодический контроль витамина B12 может быть необходим у пациентов с факторами риска дефицита витамина B12. Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока она хорошо переносится и не имеет противопоказаний, а соответствующее корректирующее лечение дефицита витамина B12 проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это является нормальным явлением и не имеет клинического значения.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически «без натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение не рекомендуется

Алкоголь

Алкогольная интоксикация связана с повышенным риском развития лактатацидоза, особенно в случае голодания, недостаточного питания или печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Следует прекратить прием метформина до или во время процедуры визуализации и не возобновлять прием, по крайней мере, в течение 48 часов после завершения процедуры, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной, см. разделы 4.2 и 4.4.

Комбинации, требующие осторожности при применении



Некоторые лекарственные препараты могут отрицательно влиять на функцию почек, что может повысить риск развития лактатацидоза, например, НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, в особенности петлевые диуретики. При приеме перечисленных лекарственных препаратов в комбинации с метформином необходим тщательный мониторинг функции почек.

Лекарственные препараты с гипергликемической активностью (например, глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики).

Может потребоваться более частый мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При приеме метформина в сочетании с указанными лекарственными препаратами в случае необходимости доза метформина может быть скорректирована во время лечения или после прекращения сопутствующего лечения.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих типов транспортеров – ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (например, верапамил) может снижать эффективность метформина.
- индукторами ОСТ1 (например, рифампицин) может повысить степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте и эффективность метформина.
- ингибиторами ОСТ2 (например, циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить выведение метформина почками и, таким образом, повысить его концентрацию в плазме крови.
- ингибиторами ОСТ1 и ОСТ2 (например, кризотиниб, олапариб) может влиять на эффективность и выведение метформина почками.

Рекомендуется проявлять осторожность, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, при назначении вышеперечисленных лекарственных препаратов совместно с метформином, поскольку концентрация метформина в плазме может увеличиваться. При необходимости возможна корректировка дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ОСТ способны изменить эффективность метформина.

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Неконтролируемая гипергликемия в околозачаточный период и во время беременности связана с повышенным риском врожденных аномалий, потери беременности, гипертензии, вызванной беременностью, преэклампсии и перинатальной смертности. Важно поддерживать уровень глюкозы в крови как можно ближе к норме на протяжении всей беременности, чтобы снизить риск неблагоприятных исходов, связанных с гипергликемией, для матери и ее ребенка.

Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут достигать материнских концентраций.

Большой объем данных о беременных женщинах (более 1000 исходов воздействия) из регистрового когортного исследования и опубликованных данных (метаанализов, клинических исследований и регистров) не указывает на повышенный риск врожденных аномалий или фето/неонатальную токсичность после воздействия метформина в околозачаточный период и/или во время беременности.

Имеются ограниченные и неубедительные данные о влиянии метформина на долгосрочный исход у детей, подвергшихся воздействию внутриутробно. Метформин, по-видимому, не

ND RB
9684 - 2022
влияет на развитие моторики и социальное развитие детей в возрасте до 4 лет, подвергшихся воздействию во время беременности, хотя данные о долгосрочных результатах ограничены.

При клинической необходимости применение метформина можно рассматривать во время беременности и в околозачаточный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину.

Кормление грудью

Метформин выводится в грудное молоко. Но у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании на фоне приема матерью метформина, побочные эффекты не наблюдались. Однако, в связи с ограниченным количеством данных по безопасности, прием метформина в период кормления грудью не рекомендуется. Решение о прекращении кормления грудью необходимо принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

Фертильность

Метформин не оказывал влияния на фертильность животных при применении в дозах до 600 мг/кг/сутки, что почти в три раза превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Монотерапия метформином не вызывает развития гипогликемии и, следовательно, не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Тем не менее, пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидами).

4.8 Нежелательные реакции

В постмаркетинговых и в контролируемых клинических исследованиях сообщения о побочных реакциях у пациентов, принимавших лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг, были подобными по природе и степени тяжести с сообщениями, полученными от пациентов, принимавших метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения (например, лекарственный препарат Глюкофаж®).

В начале лечения наиболее распространенными нежелательными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и отсутствие аппетита, которые в большинстве случаев проходят самостоятельно.

При приеме лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг могут проявляться перечисленные ниже нежелательные реакции.

Частота проявления определена следующим образом: очень часто: $> 1/10$; часто $> 1/100$, $< 1/10$; нечасто $> 1/1000$, $< 1/100$; редко $> 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко $< 1/10000$.

В каждой группе частота проявления нежелательных реакций представлена в порядке убывания серьезности реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто:

- Снижение уровня/дефицит витамина B12 (см. раздел 4.4).

Очень редко:

- Лактацидоз (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто:

- Нарушение вкуса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- Тошнота, рвота, диарея, боль в животе и отсутствие аппетита. Данные нежелательные реакции чаще всего возникают в начальный период терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко

- Имеются единичные сообщения о нарушениях функции печени или гепатитах. После прекращения приема метформина эти нежелательные реакции полностью исчезают.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень редко:

- Кожные реакции, такие как эритема, зуд, крапивница.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: пер. Товарищеский 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел./факс: +375 (17) 242-00-29.

Также сообщение можно отправить представителю производителя на территории Республики Беларусь: Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG», адрес: пр-т Победителей, 106-34, г. Минск, 220062, Республика Беларусь, тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90, факс + 375 (17) 319-91-40, e-mail: Safety_BY@acino.swiss.

4.9 Передозировка

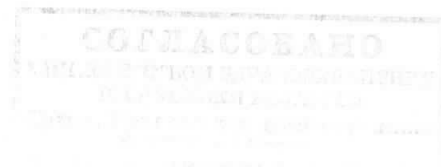
При применении метформина в дозе 85 г не наблюдалось развития гипогликемии. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактацидоза. Лактацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактацидоза должно проводиться в стационаре. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим вывести из организма лактат и метформин, является гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения сахарного диабета. Средства для снижения уровня глюкозы в крови, за исключением инсулина. Бигуаниды.

Код АТХ: A10BA02



5.1 Фармакодинамические свойства

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и, следовательно, не вызывает гипогликемии.

Механизм действия

Метформин имеет 3 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза,
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками,
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

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

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях основными негликемическими эффектами метформина были стабилизация массы тела пациента либо ее умеренное снижение.

Помимо влияния на гликемию, метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов. В контролируемых, среднесрочных или долгосрочных клинических исследованиях терапевтических доз метформина было продемонстрировано, что метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Для метформина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением аналогичный эффект не был продемонстрирован, возможно, вследствие повышения содержания триглицеридов при приеме лекарственного препарата в вечернее время.

Клиническая эффективность:

Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа

В ходе проведения многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования «Программа профилактики сахарного диабета» (Diabetes Prevention Program – DPP) у взрослых пациентов оценивали эффективность ведения активного образа жизни или приема метформина для предотвращения или отсрочки развития сахарного диабета 2 типа. Критериями включения в исследование были: возраст участников ≥ 25 лет, ИМТ ≥ 24 кг/м² (≥ 22 кг/м² для американцев азиатской расы), нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе и нарушенная гликемия натощак 5,0 – 6,9 ммоль/л [95–125 мг/дл] ($\leq 6,9$ ммоль/л [≤ 125 мг/дл] для американских индейцев). Пациенты были разделены на группы: пациентам первой группы были предложены интенсивные изменения образа жизни; пациенты второй группы получали 850 мг метформина два раза в сутки и стандартные рекомендации по здоровому образу жизни; пациенты третьей группы получали плацебо и стандартные рекомендации по здоровому образу жизни.

Средние значения параметров исходного уровня для участников исследования DPP ($n = 3234$, продолжительность программы 2,8 лет) были следующими: возраст $50,6 \pm 10,7$ года, уровень глюкозы в плазме натощак $5,9 \pm 0,5$ ммоль/л [$106,5 \pm 8,3$ мг/дл], уровень глюкозы в плазме через два часа после приема глюкозы $9,1 \pm 0,9$ ммоль/л [$164,6 \pm 17,0$ мг/дл] и ИМТ $34,0 \pm 6,7$

кг/м². Интенсивное изменение образа жизни, так же, как и прием метформина, значительно снижали риск развития сахарного диабета по сравнению с приемом плацебо: 58% (95% доверительный интервал: 48–66%) против 31% (95% доверительный интервал: 17–43%), соответственно.

Преимущество изменения образа жизни по сравнению с приемом метформина было более выраженным у пожилых людей.

Пациенты, получившие наибольшую пользу от приема метформина, были в возрасте до 45 лет с ИМТ ≥ 35 кг/м², исходным значением содержания глюкозы через 2 часа после приема глюкозы 9,6–11,0 ммоль/л, исходным уровнем HbA1C $\geq 6,0\%$ или имели гестационный сахарный диабет в анамнезе.

Для предотвращения одного случая возникновения сахарного диабета в течение трех лет среди всех участников исследования DPP, 6,9 пациентов должны были входить в группу с интенсивным изменением образа жизни и 13,9 пациентов - в группу приема метформина. Точка достижения кумулятивной заболеваемости сахарным диабетом, равная 50%, была отсрочена примерно на три года в группе приема метформина, по сравнению с группой приема плацебо.

Клиническое исследование «Исследование результатов программы профилактики сахарного диабета» (Diabetes Prevention Program Outcomes Study – DPPOS) – это долгосрочное последующее наблюдение более 87% пациентов, участвовавших в исследовании DPP.

Среди участников наблюдения (n = 2776) кумулятивная заболеваемость сахарным диабетом на протяжении 15 лет составляла 62% в группе пациентов, принимавших плацебо, 56% в группе пациентов, принимавших метформин, и 55% в группе пациентов с интенсивным изменением образа жизни. Общий уровень заболеваемости сахарным диабетом составлял 7,0, 5,7 и 5,2 случая на 100 человеко-лет среди участников группы плацебо, метформина и интенсивных изменений образа жизни, соответственно. Снижение риска развития сахарного диабета составило 18% (отношение рисков 0,82, 95% доверительный интервал: 0,72–0,93; p = 0,001) для группы метформина, и 27% (отношение рисков 0,73, 95% доверительный интервал: 0,65–0,83; p < 0,0001) для группы с интенсивным изменением образа жизни по сравнению с группой плацебо. Для совокупной конечной точки оценки микрососудистого статуса (количество случаев нефропатии, ретинопатии и нейропатии) существенной разницы между группами лечения не наблюдалось, но среди участников, у которых не развился сахарный диабет во время исследований DPP и DPPOS, распространенность микрососудистого исхода была на 28% ниже по сравнению с теми участниками, у которых развился сахарный диабет (отношение рисков 0,72, 95% доверительный интервал: 0,63–0,83; p < 0,0001). Данные проспективных сравнительных исследований метформина по макрососудистым исходам у пациентов с ПТГ, НГН и/или повышенным уровнем HbA1c отсутствуют.

Известные факторы риска развития сахарного диабета 2 типа: азиатская или негроидная раса, возраст старше 40 лет, наличие дислипидемии, гипертонии, ожирения или избыточной массы тела, наличие сахарного диабета у ближайших родственников (дети, родители), гестационный сахарный диабет в анамнезе и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Необходимо учитывать рекомендации актуального национального руководства по определению предиабета.

Следует диагностировать пациентов с высоким риском развития сахарного диабета.

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В Британском проспективном исследовании сахарного диабета (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS) было установлено долгосрочное преимущество интенсивного контроля содержания глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, принимавших метформин с немедленным высвобождением в качестве терапии первой линии

при неэффективности диеты. Анализ результатов исследования для пациентов с избыточной массой тела, принимавших метформин при неэффективности диеты, продемонстрировал следующее:

- значительное снижение абсолютного риска развития любого осложнения, связанного с сахарным диабетом, в группе пациентов, принимавших метформин (29,8 случаев осложнений/1000 пациенто-лет) по сравнению с группой диеты (43,3 случаев осложнений/1000 пациенто-лет), $p=0,0023$, и по сравнению с группой комбинированной терапии сульфонилмочевинной и инсулином (40,1 случаев осложнений/1000 пациенто-лет), $p=0,0034$,
- значительное снижение абсолютного риска смертности от сахарного диабета: метформин – 7,5 случаев смерти/1000 пациенто-лет, только диета – 12,7 случаев смерти/1000 пациенто-лет, $p=0,017$;
- значительное снижение абсолютного риска общей смертности: метформин – 13,5 случаев смерти/1000 пациенто-лет по сравнению с группой диеты – 20,6 случаев смерти/1000 пациенто-лет ($p=0,011$), по сравнению с группой комбинированной терапии сульфонилмочевинной и инсулином 18,9 случаев смерти/1000 пациенто-лет ($p=0,021$);
- значительное снижение абсолютного риска возникновения инфаркта миокарда: группа метформина – 11 случаев/1000 пациенто-лет, группа диеты – 18 случаев/1000 пациентов-лет ($p=0,01$)

Для метформина, используемого в качестве терапии второй линии, в сочетании с производными сульфонилмочевинной, преимущества в отношении клинических исходов продемонстрировано не было.

При сахарном диабете 1 типа комбинация метформина и инсулина назначалась отдельным пациентам, однако клиническое преимущество данной комбинации не было установлено.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После приема внутрь таблетки с пролонгированным высвобождением всасывание метформина значительно замедлено ($T_{\max}$ составляет 7 часов) по сравнению с приемом внутрь таблетки с немедленным высвобождением метформина ($T_{\max}$ составляет 2,5 часа).

В равновесном состоянии максимальная концентрация метформина ($C_{\max}$) и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) не увеличиваются пропорционально принятой дозе, как и в случае приема метформина в лекарственной форме с немедленным высвобождением. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, AUC аналогична наблюдаемой после приема внутрь 1000 мг метформина в форме таблеток с немедленным высвобождением два раза в сутки.

Индивидуальная вариабельность $C_{\max}$ и AUC у отдельных испытуемых в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением сравнима с таковой при приеме таблеток метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением.

При приеме таблетки метформина с пролонгированным высвобождением натошак, AUC уменьшается на 30% ($C_{\max}$ и $T_{\max}$ остаются неизменными).

Всасывание метформина при приеме его в форме таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от состава пищи.

При многократном приеме внутрь до 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением кумуляции не наблюдается.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительно. Метформин частично связывается с эритроцитами. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют собой вторичный карман распределения. Средний объем распределения находится в диапазоне 63-276 л.

9684 - 2022

Метаболизм

Метформин выводится в неизмененном виде почками. Метаболитов метформина у человека не обнаружено.

Выведение

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин, это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения после приема внутрь составляет приблизительно 6,5 часов.

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

Характеристики у отдельных групп пациентов

Почечная недостаточность

Имеющиеся данные о пациентах с умеренной почечной недостаточностью ограничены, в связи с этим невозможно достоверно оценить системное действие метформина у данной категории пациентов по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Подбор дозы метформина для таких пациентов следует проводить с учетом показателей клинической эффективности и переносимости (см. раздел 4.2).

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические исследования не выявили специфических рисков применения у человека, принимая во внимание данные фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенности, токсического влияния на репродуктивную функцию.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат, кармеллоза натрия, гипромеллоза 2208, вода очищенная.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

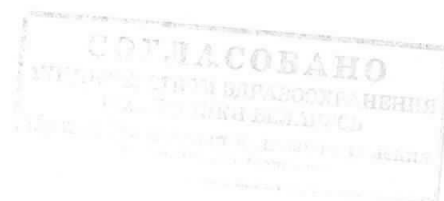
Особых мер предосторожности при хранении не требуется.

6.5 Тип и содержимое упаковки

По 15 таблеток в ПВХ/ПВДХ блистере, по 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем (информация для пациента) в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Не применимо.



6.7 Условия отпуска

По рецепту.

НД ВБ
9684 - 2022

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ / ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Производитель

Мерк Сантэ с.а.с., Франция

Адрес: 2 rue дю Прессуар Вер - 45400 Семуа, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Мерк», Россия

Адрес: 35, ул.Валовая, 115054 Москва, Россия

Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

на территории Республики Армения:

*Представительство «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Армения
ул. Адонц 6/1, 54, 0014, г. Ереван, Республика Армения*

тел. + 374 60 67 01 70

e-mail: PV_AM@acino.swiss

на территории Республики Беларусь:

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

пр-т Победителей, 106-34, 220062, г. Минск, Республика Беларусь

тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90, факс + 375 (17) 319-91-40

e-mail: Safety_BY@acino.swiss

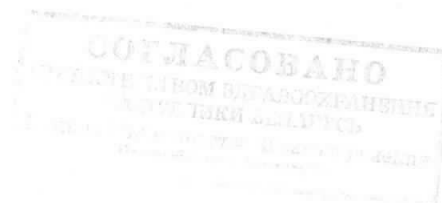
на территории Грузии:

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Грузии

ул. К.Марджанишвили 5 / ул. Д.Узнадзе 16-18, 0102, г. Тбилиси, Грузия

тел. + 995 32 220 69 42

e-mail: PV_GE@acino.swiss



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НД РБ

9684 - 2022

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глюкофаж® Лонг, таблетки с пролонгированным высвобождением, 750 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка с пролонгированным высвобождением содержит 750 мг метформина гидрохлорида, что соответствует 585 мг метформина.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением.

Белая или почти белая двояковыпуклая таблетка капсуловидной формы с гравировкой «750» на одной стороне и «MERCK» на другой.



4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточной массой тела и с пониженной толерантностью к глюкозе (ПТГ) и/или нарушенной гликемией натощак (НГН) и/или повышенным уровнем HbA1c, у которых наблюдается:
 - высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (см. раздел 5.1) и
 - пациенты с преддиабетом при наличии дополнительных факторов риска развития сахарного диабета 2 типа, несмотря на интенсивные изменения образа жизни в течение 3-6 месяцев.

Терапия лекарственным препаратом Глюкофаж® Лонг должна основываться на оценке факторов рисков, включающей соответствующие меры гликемического контроля, а также с учетом риска развития сердечно-сосудистых осложнений (см. раздел 5.1).

Следует продолжать придерживаться измененного образа жизни после начала приема метформина, за исключением случаев, когда пациент не может этого сделать по медицинским показаниям.

- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. Лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг может использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами, или совместно с инсулином.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ $\geq$ 90 мл/мин)

Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа:

- НА РЕ
9684 - 2022
- Назначение метформина следует рассматривать только в тех случаях, когда интенсивные изменения образа жизни пациента в течение 3-6 месяцев не привели к адекватному гликемическому контролю.
 - Терапия должна начинаться с одной таблетки лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг один раз в сутки во время ужина.
 - Через 10-15 дней рекомендуется корректировка дозы в зависимости от результатов определения уровня глюкозы в крови (значения глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) и/или глюкозы в плазме натощак (ГПН) и/или HbA1c должны находиться в пределах нормы). Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Максимальная рекомендуемая доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 750 мг составляет 2 таблетки (1500 мг) один раз в сутки во время ужина.
 - Рекомендуется регулярно (каждые 3-6 месяцев) контролировать показатели гликемии крови (значения ОГТТ и/или ГПН и/или HbA1c), и оценивать риски с целью продолжения, изменения или прекращения лечения.
 - Решение о переоценке лечения требуется также, если пациент изменил свой образ жизни в лучшую сторону, соблюдает диету и/или рекомендованную физическую активность.

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

Лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг 750 мг предназначен для пациентов, которые уже принимают метформин в таблетках (с пролонгированным или немедленным высвобождением).

Доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 750 мг должна быть эквивалентна принимаемой во время ужина суточной дозе метформина в таблетках (с пролонгированным или немедленным высвобождением), но не выше максимальной дозы 1500 мг.

Через 10-15 дней рекомендуется корректировка дозы лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 750 мг в соответствии с результатами измерений уровня содержания глюкозы в крови.

Комбинированная терапия в сочетании с инсулином:

Для пациентов, уже получающих метформин и инсулин в составе комбинированной терапии, доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 750 мг должна быть эквивалентна принимаемой во время ужина суточной дозе метформина в таблетках, но не выше максимальной дозы 1500 мг, тогда как дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Пациенты пожилого возраста

В связи с возможным нарушением функции почек у пожилых людей дозу метформина необходимо подбирать на основании регулярной оценки функции почек (см. раздел 4.4).

Преимущества назначения метформина для снижения риска возникновения или отсрочки проявления симптомов сахарного диабета 2 типа у пациентов в возрасте 75 лет и старше установлены не были (см. раздел 5.1), поэтому назначение метформина не рекомендуется для данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) следует оценивать до начала лечения лекарственными препаратами, содержащими метформин, с последующей её переоценкой не реже одного раза в год. Пациентам с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста, следует чаще контролировать функцию почек, например, каждые 3-6 месяцев.

СКФ (мл/мин)	Максимальная суточная доза	Дополнительные сведения
60-89	2000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.
45-59	2000 мг	Перед началом приема метформина следует принять во внимание факторы, которые могут увеличить риск развития лактатацидоза (см. раздел 4.4). Начальная доза должна составлять не более половины максимальной суточной дозы.
30-44	1000 мг	
<30	-	Прием метформина противопоказан.

Дети

Вследствие отсутствия данных по применению лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг не следует назначать детям.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактатацидоз, диабетический кетоацидоз).
- Диабетическая прекома.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок.
- Заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок.
- Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Лактатацидоз:

Лактатацидоз – очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит накопление метформина, что увеличивает риск развития лактатацидоза.

В случае обезвоживания организма (тяжелой диареи или рвоты, лихорадки или уменьшения потребления жидкости) рекомендуется временно прекратить прием метформина и обратиться за медицинской помощью.

Лекарственные препараты, которые могут резко ухудшить функцию почек (такие как гипотензивные средства, диуретики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)), следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим метформин. Другими факторами риска развития лактатацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также

сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие лактатацидоза (см. разделы 4.3 и 4.5).

ОД РБ
9684 - 2022

Пациенты и/или лица, осуществляющие за ними уход, должны быть проинформированы о риске развития лактатацидоза. Характерными признаками лактатацидоза являются ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-либо симптомов возникновения лактатацидоза пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. Лабораторными признаками развития лактатацидоза являются снижение рН крови ($<7,35$), повышение уровня лактата в сыворотке крови (> 5 ммоль/л) и увеличение анионной разницы и соотношения лактат/пируват.

Нарушение функции почек:

Следует оценивать СКФ до начала лечения и регулярно в последующем, см. раздел 4.2. Метформин противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин и должен быть временно отменен при наличии состояний, влияющих на функцию почек, см. раздел 4.3.

Сердечная недостаточность:

Пациенты с сердечной недостаточностью подвержены большему риску развития гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять только при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек.

Пациентам с острой и декомпенсированной сердечной недостаточностью лечение метформином противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста:

Вследствие ограниченных данных о терапевтической эффективности метформина у пациентов в возрасте 75 лет и старше для снижения риска возникновения или отсрочки проявления симптомов сахарного диабета 2 типа назначение метформина для данной группы пациентов не рекомендуется.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ:

Внутривенное введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может спровоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, которая может привести к накоплению метформина и повышению риска развития лактатацидоза. Следует прекратить прием метформина до или во время проведения процедуры визуализации и не возобновлять прием, по крайней мере, в течение 48 часов после завершения процедуры, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной, см. разделы 4.2 и 4.5.

Хирургическое вмешательство:

Прием метформина должен быть временно приостановлен во время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия метформином может быть возобновлена не ранее, чем через 48 часов после завершения операции или возобновления перорального питания, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Другие меры предосторожности:

Всем пациентам рекомендуется соблюдать диету с равномерным распределением потребления углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны продолжать соблюдать диету с ограничением калорийности.

Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

Метформин может снижать уровень витамина B12 в сыворотке крови. Риск снижения уровня витамина B12 повышается с увеличением дозы метформина, продолжительности лечения

и/или у пациентов с известными факторами риска, вызывающими дефицит витамина В12. В случае подозрения на недостаток витамина В12 (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать уровень витамина В12 в сыворотке крови. Периодический контроль витамина В12 может быть необходим у пациентов с факторами риска дефицита витамина В12. Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока она хорошо переносится и не имеет противопоказаний, а соответствующее корректирующее лечение дефицита витамина В12 проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это является нормальным явлением и не имеет клинического значения.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически «без натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение не рекомендуется

Алкоголь

Алкогольная интоксикация связана с повышенным риском развития лактатацидоза, особенно в случае голодания, недостаточного питания или печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Следует прекратить прием метформина до или во время процедуры визуализации и не возобновлять прием, по крайней мере, в течение 48 часов после завершения процедуры, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной, см. разделы 4.2 и 4.4.

Комбинации, требующие осторожности при применении

Некоторые лекарственные препараты могут отрицательно влиять на функцию почек, что может повысить риск развития лактатацидоза, например, НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, в особенности петлевые диуретики. При приеме перечисленных лекарственных препаратов в комбинации с метформином необходим тщательный мониторинг функции почек.

Лекарственные препараты с гипергликемической активностью (например, глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики).

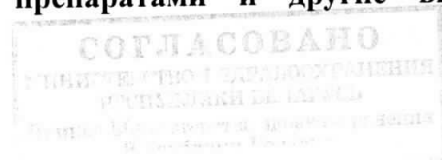
Может потребоваться более частый мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При приеме метформина в сочетании с указанными лекарственными препаратами в случае необходимости доза метформина может быть скорректирована во время лечения или после прекращения сопутствующего лечения.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих типов транспортеров – ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (например, верапамил) может снижать эффективность метформина.



- НД РЕ
9684 - 2022
- индукторами ОСТ1 (например, рифампицин) может повысить степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте и эффективность метформина.
 - ингибиторами ОСТ2 (например, циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить выведение метформина почками и, таким образом, повысить его концентрацию в плазме крови.
 - ингибиторами ОСТ1 и ОСТ2 (например, кризотиниб, олапариб) может влиять на эффективность и выведение метформина почками.

Рекомендуется проявлять осторожность, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, при назначении вышеперечисленных лекарственных препаратов совместно с метформином, поскольку концентрация метформина в плазме может увеличиваться. При необходимости возможна корректировка дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ОСТ способны изменить эффективность метформина.

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Неконтролируемая гипергликемия в околозачаточный период и во время беременности связана с повышенным риском врожденных аномалий, потери беременности, гипертензии, вызванной беременностью, преэклампсии и перинатальной смертности. Важно поддерживать уровень глюкозы в крови как можно ближе к норме на протяжении всей беременности, чтобы снизить риск неблагоприятных исходов, связанных с гипергликемией, для матери и ее ребенка.

Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут достигать материнских концентраций.

Большой объем данных о беременных женщинах (более 1000 исходов воздействия) из регистрового когортного исследования и опубликованных данных (метаанализов, клинических исследований и регистров) не указывает на повышенный риск врожденных аномалий или фето/неонатальную токсичность после воздействия метформина в околозачаточный период и/или во время беременности.

Имеются ограниченные и неубедительные данные о влиянии метформина на долгосрочный исход у детей, подвергшихся воздействию внутриутробно. Метформин, по-видимому, не влияет на развитие моторики и социальное развитие детей в возрасте до 4 лет, подвергшихся воздействию во время беременности, хотя данные о долгосрочных результатах ограничены.

При клинической необходимости применение метформина можно рассматривать во время беременности и в околозачаточный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину.

Кормление грудью

Метформин выводится в грудное молоко. Но у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании на фоне приема матерью метформина, побочные эффекты не наблюдались. Однако, в связи с ограниченным количеством данных по безопасности, прием метформина в период кормления грудью не рекомендуется. Решение о прекращении кормления грудью необходимо принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

Фертильность

Метформин не оказывал влияния на фертильность животных при применении в дозах до 600 мг/кг/сутки, что почти в три раза превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

9684 - 2022

Монотерапия метформином не вызывает развития гипогликемии и, следовательно, не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Тем не менее, пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидами).

4.8 Нежелательные реакции

В постмаркетинговых и в контролируемых клинических исследованиях сообщения о побочных реакциях у пациентов, принимавших лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг, были подобными по природе и степени тяжести с сообщениями, полученными от пациентов, принимавших метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения (например, лекарственный препарат Глюкофаж®).

В начале лечения наиболее распространенными нежелательными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и отсутствие аппетита, которые в большинстве случаев проходят самостоятельно.

При приеме лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг могут проявляться перечисленные ниже нежелательные реакции.

Частота проявления определена следующим образом: очень часто: $> 1/10$; часто $> 1/100$, $< 1/10$; нечасто $> 1/1000$, $< 1/100$; редко $> 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко $< 1/10000$.

В каждой группе частота проявления нежелательных реакций представлена в порядке убывания серьезности реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто:

Снижение уровня/дефицит витамина B12 (см. раздел 4.4).

Очень редко:

- Лактацидоз (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто:

- Нарушение вкуса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- Тошнота, рвота, диарея, боль в животе и отсутствие аппетита. Данные нежелательные реакции чаще всего возникают в начальный период терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

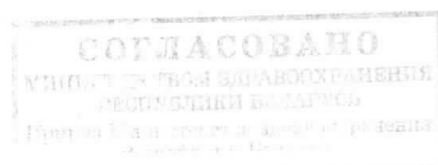
Очень редко

- Имеются единичные сообщения о нарушениях функции печени или гепатитах. После прекращения приема метформина эти нежелательные реакции полностью исчезают.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень редко:

- Кожные реакции, такие как эритема, зуд, крапивница.



Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

9684 - 2022

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: пер. Товарищеский 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел./факс: +375 (17) 242-00-29.

Также сообщение можно отправить представителю производителя на территории Республики Беларусь: Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG», адрес: пр-т Победителей, 106-34, г. Минск, 220062, Республика Беларусь, тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90, факс + 375 (17) 319-91-40, e-mail: Safety_BY@acino.swiss.

4.9 Передозировка

При применении метформина в дозе 85 г не наблюдалось развития гипогликемии. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактатацидоза. Лактатацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактатацидоза должно проводиться в стационаре. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим вывести из организма лактат и метформин, является гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения сахарного диабета. Средства для снижения уровня глюкозы в крови, за исключением инсулина. Бигуаниды.

Код АТХ: A10BA02

5.1 Фармакодинамические свойства

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и, следовательно, не вызывает гипогликемии.

Механизм действия

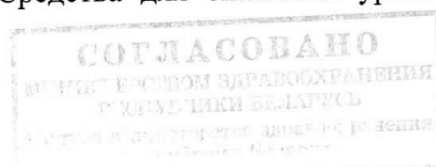
Метформин имеет 3 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза,
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками,
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

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

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях основными негликемическими эффектами метформина были стабилизация массы тела пациента либо ее умеренное снижение.



Помимо влияния на гликемию, метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов. В контролируемых, среднесрочных или долгосрочных клинических исследованиях терапевтических доз метформина было продемонстрировано, что метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Для метформина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением аналогичный эффект не был продемонстрирован, возможно, вследствие повышения содержания триглицеридов при приеме лекарственного препарата в вечернее время.

Клиническая эффективность:

Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа

В ходе проведения многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования «Программа профилактики сахарного диабета» (Diabetes Prevention Program – DPP) у взрослых пациентов оценивали эффективность ведения активного образа жизни или приема метформина для предотвращения или отсрочки развития сахарного диабета 2 типа. Критериями включения в исследование были: возраст участников ≥ 25 лет, ИМТ ≥ 24 кг/м² (≥ 22 кг/м² для американцев азиатской расы), нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе и нарушенная гликемия натощак 5,0 – 6,9 ммоль/л [95–125 мг/дл] ($\leq 6,9$ ммоль/л [≤ 125 мг/дл] для американских индейцев). Пациенты были разделены на группы: пациентам первой группы были предложены интенсивные изменения образа жизни; пациенты второй группы получали 850 мг метформина два раза в сутки и стандартные рекомендации по здоровому образу жизни; пациенты третьей группы получали плацебо и стандартные рекомендации по здоровому образу жизни.

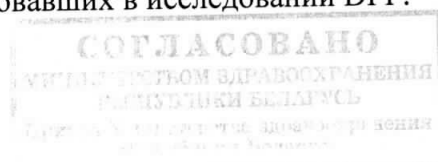
Средние значения параметров исходного уровня для участников исследования DPP (n = 3234, продолжительность программы 2,8 лет) были следующими: возраст $50,6 \pm 10,7$ года, уровень глюкозы в плазме натощак $5,9 \pm 0,5$ ммоль/л [106,5 $\pm$ 8,3 мг/дл], уровень глюкозы в плазме через два часа после приема глюкозы $9,1 \pm 0,9$ ммоль/л [164,6 $\pm$ 17,0 мг/дл] и ИМТ $34,0 \pm 6,7$ кг/м². Интенсивное изменение образа жизни, так же, как и прием метформина, значительно снижали риск развития сахарного диабета по сравнению с приемом плацебо: 58% (95% доверительный интервал: 48–66%) против 31% (95% доверительный интервал: 17–43%), соответственно.

Преимущество изменения образа жизни по сравнению с приемом метформина было более выраженным у пожилых людей.

Пациенты, получившие наибольшую пользу от приема метформина, были в возрасте до 45 лет с ИМТ ≥ 35 кг/м², исходным значением содержания глюкозы через 2 часа после приема глюкозы 9,6–11,0 ммоль/л, исходным уровнем HbA1C $\geq 6,0\%$ или имели гестационный сахарный диабет в анамнезе.

Для предотвращения одного случая возникновения сахарного диабета в течение трех лет среди всех участников исследования DPP, 6,9 пациентов должны были входить в группу с интенсивным изменением образа жизни и 13,9 пациентов – в группу приема метформина. Точка достижения кумулятивной заболеваемости сахарным диабетом, равная 50%, была отсрочена примерно на три года в группе приема метформина, по сравнению с группой приема плацебо.

Клиническое исследование «Исследование результатов программы профилактики сахарного диабета» (Diabetes Prevention Program Outcomes Study – DPPOS) – это долгосрочное последующее наблюдение более 87% пациентов, участвовавших в исследовании DPP.



9686 - 2022

Среди участников наблюдения ($n = 2776$) кумулятивная заболеваемость сахарным диабетом на протяжении 15 лет составляла 62% в группе пациентов, принимавших плацебо, 56% в группе пациентов, принимавших метформин, и 55% в группе пациентов с интенсивным изменением образа жизни. Общий уровень заболеваемости сахарным диабетом составлял 7,0, 5,7 и 5,2 случая на 100 человеко-лет среди участников группы плацебо, метформина и интенсивных изменений образа жизни, соответственно. Снижение риска развития сахарного диабета составило 18% (отношение рисков 0,82, 95% доверительный интервал: 0,72-0,93; $p = 0,001$) для группы метформина, и 27% (отношение рисков 0,73, 95% доверительный интервал: 0,65-0,83; $p < 0,0001$) для группы с интенсивным изменением образа жизни по сравнению с группой плацебо. Для совокупной конечной точки оценки микрососудистого статуса (количество случаев нефропатии, ретинопатии и нейропатии) существенной разницы между группами лечения не наблюдалось, но среди участников, у которых не развился сахарный диабет во время исследований DPP и DPPOS, распространенность микрососудистого исхода была на 28% ниже по сравнению с теми участниками, у которых развился сахарный диабет (отношение рисков 0,72, 95% доверительный интервал: 0,63-0,83; $p < 0,0001$). Данные проспективных сравнительных исследований метформина по макрососудистым исходам у пациентов с ПТГ, НГН и/или повышенным уровнем HbA1c отсутствуют.

Известные факторы риска развития сахарного диабета 2 типа: азиатская или негроидная раса, возраст старше 40 лет, наличие дислипидемии, гипертонии, ожирения или избыточной массы тела, наличие сахарного диабета у ближайших родственников (детей, родителей), гестационный сахарный диабет в анамнезе и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

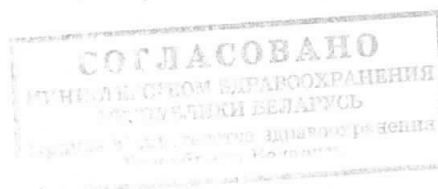
Необходимо учитывать рекомендации актуального национального руководства по определению преддиабета.

Следует диагностировать пациентов с высоким риском развития сахарного диабета.

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В Британском проспективном исследовании сахарного диабета (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS) было установлено долгосрочное преимущество интенсивного контроля содержания глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, принимавших метформин с немедленным высвобождением в качестве терапии первой линии при неэффективности диеты. Анализ результатов исследования для пациентов с избыточной массой тела, принимавших метформин при неэффективности диеты, продемонстрировал следующее:

- значительное снижение абсолютного риска развития любого осложнения, связанного с сахарным диабетом, в группе пациентов, принимавших метформин (29,8 случаев осложнений/1000 пациенто-лет) по сравнению с группой диеты (43,3 случаев осложнений/1000 пациенто-лет), $p=0,0023$, и по сравнению с группой комбинированной терапии сульфонилмочевинной и инсулином (40,1 случаев осложнений/1000 пациенто-лет), $p=0,0034$,
- значительное снижение абсолютного риска смертности от сахарного диабета: метформин – 7,5 случаев смерти/1000 пациенто-лет, только диета – 12,7 случаев смерти/1000 пациенто-лет, $p=0,017$;
- значительное снижение абсолютного риска общей смертности: метформин – 13,5 случаев смерти/1000 пациенто-лет по сравнению с группой диеты – 20,6 случаев смерти/1000 пациенто-лет ($p=0,011$), по сравнению с группой комбинированной терапии сульфонилмочевинной и инсулином 18,9 случаев смерти/1000 пациенто-лет ($p=0,021$);



- значительное снижение абсолютного риска возникновения инфаркта миокарда: группа метформина – 11 случаев/1000 пациенто-лет, группа диеты – 18 случаев/1000 пациентов-лет ($p=0,01$)

НД РБ
9684 - 2022

Для метформина, используемого в качестве терапии второй линии, в сочетании с производными сульфонилмочевины, преимущества в отношении клинических исходов продемонстрировано не было.

При сахарном диабете 1 типа комбинация метформина и инсулина назначалась отдельным пациентам, однако клиническое преимущество данной комбинации не было установлено.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После однократного приема внутрь 1500 мг лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 750 мг достигается средняя пиковая концентрация в плазме крови в 1193 нг/мл с медианным значением 5 часов и диапазоном от 4 до 12 часов. Было показано, что Глюкофаж® Лонг 750 мг является биоэквивалентным Глюкофаж® Лонг 500 мг в дозе 1500 мг в отношении C_{max} и AUC у здоровых добровольцев после еды и натощак.

Биоэквивалентный продукт проявляет следующие свойства:

В равновесном состоянии максимальная концентрация метформина (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) не увеличиваются пропорционально принятой дозе, как и в случае приема метформина в лекарственной форме с немедленным высвобождением. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, AUC аналогична наблюдаемой после приема внутрь 1000 мг метформина в форме таблеток с немедленным высвобождением два раза в сутки.

Индивидуальная вариабельность C_{max} и AUC у отдельных испытуемых в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением сравнима с таковой при приеме таблеток метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением.

При приеме таблетки метформина с пролонгированным высвобождением натощак, AUC уменьшается на 30% (C_{max} и T_{max} остаются неизменными).

Всасывание метформина при приеме его в форме таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от состава пищи.

При многократном приеме внутрь до 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением кумуляции не наблюдается.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительно. Метформин частично связывается с эритроцитами. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют собой вторичный карман распределения. Средний объем распределения находится в диапазоне 63-276 л.

Метаболизм

Метформин выводится в неизменном виде почками. Метаболитов метформина у человека не обнаружено.

Выведение

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин, это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения после приема внутрь составляет приблизительно 6,5 часов.

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

НД РБ
9684 - 2022

Характеристики у отдельных групп пациентов

Почечная недостаточность

Имеющиеся данные о пациентах с умеренной почечной недостаточностью ограничены, в связи с этим невозможно достоверно оценить системное действие метформина у данной категории пациентов по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Подбор дозы метформина для таких пациентов следует проводить с учетом показателей клинической эффективности и переносимости (см. раздел 4.2).

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические исследования не выявили специфических рисков применения у человека, принимая во внимание данные фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенности, токсического влияния на репродуктивную функцию.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат, кармеллоза натрия, гипромеллоза 2208, вода очищенная.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Особых мер предосторожности при хранении не требуется.

6.5 Тип и содержимое упаковки

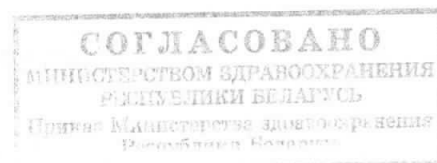
По 15 таблеток в ПВХ/ПВДХ блистере, по 2 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем (информация для пациента) в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Не применимо.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.



7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ / ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Производитель

Мерк Сантэ с.а.с., Франция

Адрес: 2 rue дю Прессуар Вер - 45400 Семуа, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Мерк», Россия

Адрес: 35, ул.Валовая, 115054 Москва, Россия

Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

на территории Республики Армения:

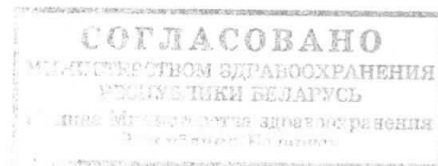
Представительство «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Армения
ул. Адонц 6/1, 54, 0014, г. Ереван, Республика Армения
тел. + 374 60 67 01 70
e-mail: PV_AM@acino.swiss

на территории Республики Беларусь:

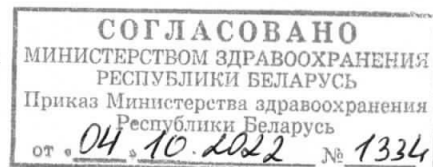
Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь
пр-т Победителей, 106-34, 220062, г. Минск, Республика Беларусь
тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90, факс + 375 (17) 319-91-40
e-mail: Safety_BY@acino.swiss

на территории Грузии:

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Грузии
ул. К.Марджанишвили 5 / ул. Д.Узнадзе 16-18, 0102, г. Тбилиси, Грузия
тел. + 995 32 220 69 42
e-mail: PV_GE@acino.swiss



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Глюкофаж® Лонг, таблетки с пролонгированным высвобождением, 1000 мг.

НД РБ

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

9684 - 2022

Одна таблетка с пролонгированным высвобождением содержит 1000 мг метформина гидрохлорида, что соответствует 780 мг метформина.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением.

Белая или почти белая двояковыпуклая таблетка капсуловидной формы с гравировкой «1000» на одной стороне и «MERCK» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточной массой тела и с пониженной толерантностью к глюкозе (ПТГ) и/или нарушенной гликемией натощак (НГН) и/или повышенным уровнем HbA1c, у которых наблюдается:
 - высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (см. раздел 5.1) и
 - пациенты с предиабетом при наличии дополнительных факторов риска развития сахарного диабета 2 типа, несмотря на интенсивные изменения образа жизни в течение 3-6 месяцев.

Терапия лекарственным препаратом Глюкофаж® Лонг должна основываться на оценке факторов рисков, включающей соответствующие меры гликемического контроля, а также с учетом риска развития сердечно-сосудистых осложнений (см. раздел 5.1).

Следует продолжать придерживаться измененного образа жизни после начала приема метформина, за исключением случаев, когда пациент не может этого сделать по медицинским показаниям.

- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с избыточной массой тела, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок. Лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг может использоваться в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными гипогликемическими средствами, или совместно с инсулином.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек ($СКФ \geq 90$ мл/мин)

Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа:

- Назначение метформина следует рассматривать только в тех случаях, когда интенсивные изменения образа жизни пациента в течение 3-6 месяцев не привели к адекватному гликемическому контролю.
- Терапия должна начинаться с одной таблетки лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг один раз в сутки во время ужина.
- Через 10-15 дней рекомендуется корректировка дозы в зависимости от результатов определения уровня глюкозы в крови (значения глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) и/или глюкозы в плазме натощак (ГПН) и/или HbA1c должны находиться в пределах нормы). Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. Максимальная рекомендуемая доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 1000 мг составляет 2 таблетки (2000 мг) один раз в сутки во время ужина.
- Рекомендуется регулярно (каждые 3-6 месяцев) контролировать показатели гликемии крови (значения ОГТТ и/или ГПН и/или HbA1c), и оценивать риски с целью продолжения, изменения или прекращения лечения.
- Решение о переоценке лечения требуется также, если пациент изменил свой образ жизни в лучшую сторону, соблюдает диету и/или рекомендованную физическую активность.

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

- Лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг 1000 мг принимается один раз в сутки во время ужина в максимальной рекомендованной дозе 2 таблетки в сутки.
- Лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг 1000 мг предназначен в качестве поддерживающей терапии для пациентов, которые в настоящее время принимают 1000 мг или 2000 мг метформина гидрохлорида. После перехода суточная доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе метформина гидрохлорида, принимаемой в настоящее время.
- Для пациентов, которые в настоящее время принимают метформина гидрохлорид в дозе выше 2000 мг в сутки, переход на прием лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг не рекомендуется.
- Для пациентов, которые только начинают прием метформина гидрохлорида, обычно начальная доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг составляет 500 мг один раз в сутки во время ужина. Через 10-15 дней рекомендуется корректировка дозы в соответствии с результатами измерений уровня содержания глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.
- Если гликемический контроль не достигается при приеме лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг в максимальной дозе 2000 мг один раз в сутки, принимаемую дозу можно разделить на два приема: по 1000 мг два раза в сутки во время приема пищи утром и вечером. Если после этого гликемический контроль все еще не достигнут, пациенты могут быть переведены на терапию метформином в таблетках с немедленным высвобождением (например, лекарственный препарат Глюкофаж®) в максимальной рекомендованной дозе 3000 мг в сутки.
- В случае перехода на лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг с другого перорального гипогликемического средства, начинать прием необходимо с лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 500 мг с постепенным увеличением дозы и переходом на лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг 1000 мг, как указано выше.

Комбинированная терапия в сочетании с инсулином:

Метформина гидрохлорид и инсулин могут применяться в составе комбинированной терапии для достижения лучшего контроля за уровнем содержания глюкозы в крови. Обычно начальная доза лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг составляет 500 мг один раз в сутки во время ужина, тогда как дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с

результатами измерения уровня глюкозы в крови. После подбора дозы может быть рассмотрен переход на лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг 1000 мг.

НД РБ

9684 - 2022

Пациенты пожилого возраста

В связи с возможным нарушением функции почек у пожилых людей дозу метформина необходимо подбирать на основании регулярной оценки функции почек (см. раздел 4.4).

Преимущества назначения метформина для снижения риска возникновения или отсрочки проявления симптомов сахарного диабета 2 типа у пациентов в возрасте 75 лет и старше установлены не были (см. раздел 5.1), поэтому назначение метформина не рекомендуется для данной группы пациентов (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) следует оценивать до начала лечения лекарственными препаратами, содержащими метформин, с последующей её переоценкой не реже одного раза в год. Пациентам с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста, следует чаще контролировать функцию почек, например, каждые 3-6 месяцев.

СКФ (мл/мин)	Максимальная суточная доза	Дополнительные сведения
60-89	2000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.
45-59	2000 мг	Перед началом приема метформина следует принять во внимание факторы, которые могут увеличить риск развития лактатацидоза (см. раздел 4.4). Начальная доза должна составлять не более половины максимальной суточной дозы.
30-44	1000 мг	
<30	-	Прием метформина противопоказан.

Дети

Вследствие отсутствия данных по применению лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг не следует назначать детям.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактатацидоз, диабетический кетоацидоз).
- Диабетическая прекома.
- Почечная недостаточность тяжелой степени (СКФ < 30 мл/мин).
- Острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок.
- Заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок.
- Печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

9684 - 2022

Лактацидоз:

Лактацидоз – очень редкое, но тяжелое метаболическое осложнение, чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит накопление метформина, что увеличивает риск развития лактацидоза.

В случае обезвоживания организма (тяжелой диареи или рвоты, лихорадки или уменьшения потребления жидкости) рекомендуется временно прекратить прием метформина и обратиться за медицинской помощью.

Лекарственные препараты, которые могут резко ухудшить функцию почек (такие как гипотензивные средства, диуретики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)), следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим метформин. Другими факторами риска развития лактацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных препаратов, которые могут вызвать развитие лактацидоза (см. разделы 4.3 и 4.5).

Пациенты и/или лица, осуществляющие за ними уход, должны быть проинформированы о риске развития лактацидоза. Характерными признаками лактацидоза являются ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-либо симптомов возникновения лактацидоза пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. Лабораторными признаками развития лактацидоза являются снижение рН крови ($<7,35$), повышение уровня лактата в сыворотке крови (> 5 ммоль/л) и увеличение анионной разницы и соотношения лактат/пируват.

Нарушение функции почек:

Следует оценивать СКФ до начала лечения и регулярно в последующем, см. раздел 4.2. Метформин противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин и должен быть временно отменен при наличии состояний, влияющих на функцию почек, см. раздел 4.3.

Сердечная недостаточность:

Пациенты с сердечной недостаточностью подвержены большему риску развития гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять только при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек.

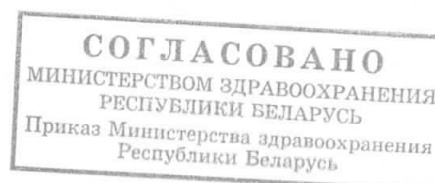
Пациентам с острой и декомпенсированной сердечной недостаточностью лечение метформином противопоказано (см. раздел 4.3).

Пациенты пожилого возраста:

Вследствие ограниченных данных о терапевтической эффективности метформина у пациентов в возрасте 75 лет и старше для снижения риска возникновения или отсрочки проявления симптомов сахарного диабета 2 типа назначение метформина для данной группы пациентов не рекомендуется.

Применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ:

Внутривенное введение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может спровоцировать развитие контраст-индуцированной нефропатии, которая может привести к накоплению метформина и повышению риска развития лактацидоза. Следует прекратить прием метформина до или во время проведения процедуры визуализации и не возобновлять



прием, по крайней мере, в течение 48 часов после завершения процедуры, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной, см. разделы 4.2 и 4.5.

Хирургическое вмешательство:

Прием метформина должен быть временно приостановлен во время проведения хирургического вмешательства под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия метформином может быть возобновлена не ранее, чем через 48 часов после завершения операции или возобновления перорального питания, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной.

Другие меры предосторожности:

Всем пациентам рекомендуется соблюдать диету с равномерным распределением потребления углеводов в течение дня. Пациенты с избыточной массой тела должны продолжать соблюдать диету с ограничением калорийности.

Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

Метформин может снижать уровень витамина В12 в сыворотке крови. Риск снижения уровня витамина В12 повышается с увеличением дозы метформина, продолжительности лечения и/или у пациентов с известными факторами риска, вызывающими дефицит витамина В12. В случае подозрения на недостаток витамина В12 (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать уровень витамина В12 в сыворотке крови. Периодический контроль витамина В12 может быть необходим у пациентов с факторами риска дефицита витамина В12. Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока она хорошо переносится и не имеет противопоказаний, а соответствующее корректирующее лечение дефицита витамина В12 проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это является нормальным явлением и не имеет клинического значения.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, т.е. практически «без натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Одновременное применение не рекомендуется

Алкоголь

Алкогольная интоксикация связана с повышенным риском развития лактатацидоза, особенно в случае голодания, недостаточного питания или печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства

Следует прекратить прием метформина до или во время процедуры визуализации и не возобновлять прием, по крайней мере, в течение 48 часов после завершения процедуры, при условии, что функция почек была повторно оценена и признана стабильной, см. разделы 4.2 и 4.4.

Комбинации, требующие осторожности при применении

Некоторые лекарственные препараты могут отрицательно влиять на функцию почек, что может повысить риск развития лактатацидоза, например, НПВС, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, в особенности петлевые диуретики. При приеме перечисленных лекарственных препаратов в комбинации с метформином необходим тщательный мониторинг функции почек.

Лекарственные препараты с гипергликемической активностью (например, глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики).

Может потребоваться более частый мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При приеме метформина в сочетании с указанными лекарственными препаратами в случае необходимости доза метформина может быть скорректирована во время лечения или после прекращения сопутствующего лечения.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих типов транспортеров – ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (например, верапамил) может снижать эффективность метформина.
- индукторами ОСТ1 (например, рифампицин) может повысить степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте и эффективность метформина.
- ингибиторами ОСТ2 (например, циметидин, долутегавир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить выведение метформина почками и, таким образом, повысить его концентрацию в плазме крови.
- ингибиторами ОСТ1 и ОСТ2 (например, кризотиниб, олапариб) может влиять на эффективность и выведение метформина почками.

Рекомендуется проявлять осторожность, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, при назначении вышеперечисленных лекарственных препаратов совместно с метформином, поскольку концентрация метформина в плазме может увеличиваться. При необходимости возможна корректировка дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ОСТ способны изменить эффективность метформина.

4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

Беременность

Неконтролируемая гипергликемия в околозачаточный период и во время беременности связана с повышенным риском врожденных аномалий, потери беременности, гипертензии, вызванной беременностью, преэклампсии и перинатальной смертности. Важно поддерживать уровень глюкозы в крови как можно ближе к норме на протяжении всей беременности, чтобы снизить риск неблагоприятных исходов, связанных с гипергликемией, для матери и ее ребенка.

Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут достигать материнских концентраций.

Большой объем данных о беременных женщинах (более 1000 исходов воздействия) из регистрового когортного исследования и опубликованных данных (метаанализов, клинических исследований и регистров) не указывает на повышенный риск врожденных аномалий или фето/неонатальную токсичность после воздействия метформина в околозачаточный период и/или во время беременности.

Имеются ограниченные и неубедительные данные о влиянии метформина на долгосрочный исход у детей, подвергшихся воздействию внутриутробно. Метформин, по-видимому, не

влияет на развитие моторики и социальное развитие детей в возрасте до 4 лет, подвергшихся воздействию во время беременности, хотя данные о долгосрочных результатах ограничены.

При клинической необходимости применение метформина можно рассматривать во время беременности и в околозачаточный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину.

Кормление грудью

Метформин выводится в грудное молоко. Но у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании на фоне приема матерью метформина, побочные эффекты не наблюдались. Однако, в связи с ограниченным количеством данных по безопасности, прием метформина в период кормления грудью не рекомендуется. Решение о прекращении кормления грудью необходимо принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

Фертильность

Метформин не оказывал влияния на фертильность животных при применении в дозах до 600 мг/кг/сутки, что почти в три раза превышает максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Монотерапия метформином не вызывает развития гипогликемии и, следовательно, не влияет на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Тем не менее, пациенты должны быть предупреждены о риске развития гипогликемии при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидами).

4.8 Нежелательные реакции

В постмаркетинговых и в контролируемых клинических исследованиях сообщения о побочных реакциях у пациентов, принимавших лекарственный препарат Глюкофаж® Лонг, были подобными по природе и степени тяжести с сообщениями, полученными от пациентов, принимавших метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения (например, лекарственный препарат Глюкофаж®).

В начале лечения наиболее распространенными нежелательными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и отсутствие аппетита, которые в большинстве случаев проходят самостоятельно.

При приеме лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг могут проявляться перечисленные ниже нежелательные реакции.

Частота проявления определена следующим образом: очень часто: $> 1/10$; часто $> 1/100$, $< 1/10$; нечасто $> 1/1000$, $< 1/100$; редко $> 1/10000$, $< 1/1000$; очень редко $< 1/10000$.

В каждой группе частота проявления нежелательных реакций представлена в порядке убывания серьезности реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто:

- Снижение уровня/дефицит витамина B12 (см. раздел 4.4).

Очень редко:

- Лактацидоз (см. раздел 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении»).

Нарушения со стороны нервной системы

Часто:

- Нарушение вкуса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто:

- Тошнота, рвота, диарея, боль в животе и отсутствие аппетита. Данные нежелательные реакции чаще всего возникают в начальный период терапии и в большинстве случаев проходят самостоятельно. Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко

- Имеются единичные сообщения о нарушениях функции печени или гепатитах. После прекращения приема метформина эти нежелательные реакции полностью исчезают.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень редко:

- Кожные реакции, такие как эритема, зуд, крапивница.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, в УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» с использованием формы извещения о нежелательной реакции на сайте www.rceth.by, по электронной почте rcpl@rceth.by или по адресу: пер. Товарищеский 2а, г. Минск, 220037, Республика Беларусь, тел./факс: +375 (17) 242-00-29.

Также сообщение можно отправить представителю производителя на территории Республики Беларусь: Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG», адрес: пр-т Победителей, 106-34, г. Минск, 220062, Республика Беларусь, тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90, факс + 375 (17) 319-91-40, e-mail: Safety_BY@acino.swiss.

4.9 Передозировка

При применении метформина в дозе 85 г не наблюдалось развития гипогликемии. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактацидоза. Лактацидоз является состоянием, требующим неотложной медицинской помощи; лечение лактацидоза должно проводиться в стационаре. Наиболее эффективным методом лечения, позволяющим вывести из организма лактат и метформин, является гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения сахарного диабета. Средства для снижения уровня глюкозы в крови, за исключением инсулина. Бигуаниды.



Код АТХ: А10ВА02

9684 - 2022

5.1 Фармакодинамические свойства

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим действием, снижающий как базальное, так и постпрандиальное содержание глюкозы в плазме крови. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и, следовательно, не вызывает гипогликемии.

Механизм действия

Метформин имеет 3 механизма действия:

- снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза,
- повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками,
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

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

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях основными негликемическими эффектами метформина были стабилизация массы тела пациента либо ее умеренное снижение.

Помимо влияния на гликемию, метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов. В контролируемых, среднесрочных или долгосрочных клинических исследованиях терапевтических доз метформина было продемонстрировано, что метформин в лекарственной форме таблетки немедленного высвобождения снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Для метформина в лекарственной форме таблетки с пролонгированным высвобождением аналогичный эффект не был продемонстрирован, возможно, вследствие повышения содержания триглицеридов при приеме лекарственного препарата в вечернее время.

Клиническая эффективность:

Снижение риска возникновения или отсрочка проявления симптомов сахарного диабета 2 типа

В ходе проведения многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования «Программа профилактики сахарного диабета» (Diabetes Prevention Program – DPP) у взрослых пациентов оценивали эффективность ведения активного образа жизни или приема метформина для предотвращения или отсрочки развития сахарного диабета 2 типа. Критериями включения в исследование были: возраст участников ≥ 25 лет, ИМТ ≥ 24 кг/м² (≥ 22 кг/м² для американцев азиатской расы), нарушение толерантности к глюкозе в анамнезе и нарушенная гликемия натощак 5,0 – 6,9 ммоль/л [95–125 мг/дл] ($\leq 6,9$ ммоль/л [≤ 125 мг/дл] для американских индейцев). Пациенты были разделены на группы: пациентам первой группы были предложены интенсивные изменения образа жизни; пациенты второй группы получали 850 мг метформина два раза в сутки и стандартные рекомендации по здоровому образу жизни; пациенты третьей группы получали плацебо и стандартные рекомендации по здоровому образу жизни.

Средние значения параметров исходного уровня для участников исследования DPP (n = 3234, продолжительность программы 2,8 лет) были следующими: возраст $50,6 \pm 10,7$ года, уровень глюкозы в плазме натощак $5,9 \pm 0,5$ ммоль/л [$106,5 \pm 8,3$ мг/дл], уровень глюкозы в плазме через два часа после приема глюкозы $9,1 \pm 0,9$ ммоль/л [$164,6 \pm 17,0$ мг/дл] и ИМТ $34,0 \pm 6,7$



9684-2022

кг/м². Интенсивное изменение образа жизни, так же, как и прием метформина, значительно снижали риск развития сахарного диабета по сравнению с приемом плацебо: 58% (95% доверительный интервал: 48–66%) против 31% (95% доверительный интервал: 17–43%), соответственно.

Преимущество изменения образа жизни по сравнению с приемом метформина было более выраженным у пожилых людей.

Пациенты, получившие наибольшую пользу от приема метформина, были в возрасте до 45 лет с ИМТ ≥ 35 кг/м², исходным значением содержания глюкозы через 2 часа после приема глюкозы 9,6–11,0 ммоль/л, исходным уровнем HbA1C $\geq 6,0\%$ или имели гестационный сахарный диабет в анамнезе.

Для предотвращения одного случая возникновения сахарного диабета в течение трех лет среди всех участников исследования DPP, 6,9 пациентов должны были входить в группу с интенсивным изменением образа жизни и 13,9 пациентов - в группу приема метформина. Точка достижения кумулятивной заболеваемости сахарным диабетом, равная 50%, была отсрочена примерно на три года в группе приема метформина, по сравнению с группой приема плацебо.

Клиническое исследование «Исследование результатов программы профилактики сахарного диабета» (Diabetes Prevention Program Outcomes Study – DPPOS) – это долгосрочное последующее наблюдение более 87% пациентов, участвовавших в исследовании DPP.

Среди участников наблюдения (n = 2776) кумулятивная заболеваемость сахарным диабетом на протяжении 15 лет составляла 62% в группе пациентов, принимавших плацебо, 56% в группе пациентов, принимавших метформин, и 55% в группе пациентов с интенсивным изменением образа жизни. Общий уровень заболеваемости сахарным диабетом составлял 7,0, 5,7 и 5,2 случая на 100 человеко-лет среди участников группы плацебо, метформина и интенсивных изменений образа жизни, соответственно. Снижение риска развития сахарного диабета составило 18% (отношение рисков 0,82, 95% доверительный интервал: 0,72–0,93; p = 0,001) для группы метформина, и 27% (отношение рисков 0,73, 95% доверительный интервал: 0,65–0,83; p < 0,0001) для группы с интенсивным изменением образа жизни по сравнению с группой плацебо. Для совокупной конечной точки оценки микрососудистого статуса (количество случаев нефропатии, ретинопатии и нейропатии) существенной разницы между группами лечения не наблюдалось, но среди участников, у которых не развился сахарный диабет во время исследований DPP и DPPOS, распространенность микрососудистого исхода была на 28% ниже по сравнению с теми участниками, у которых развился сахарный диабет (отношение рисков 0,72, 95% доверительный интервал: 0,63–0,83; p < 0,0001). Данные проспективных сравнительных исследований метформина по макрососудистым исходам у пациентов с ПТГ, НГН и/или повышенным уровнем HbA1c отсутствуют.

Известные факторы риска развития сахарного диабета 2 типа: азиатская или негроидная раса, возраст старше 40 лет, наличие дислипидемии, гипертонии, ожирения или избыточной массы тела, наличие сахарного диабета у ближайших родственников (детей, родителей), гестационный сахарный диабет в анамнезе и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Необходимо учитывать рекомендации актуального национального руководства по определению преддиабета.

Следует диагностировать пациентов с высоким риском развития сахарного диабета.

Лечение пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В Британском проспективном исследовании сахарного диабета (UK Prospective Diabetes Study – UKPDS) было установлено долгосрочное преимущество интенсивного контроля содержания глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, принимавших метформин с немедленным высвобождением в качестве терапии первой линии



при неэффективности диеты. Анализ результатов исследования для пациентов с избыточной массой тела, принимавших метформин при неэффективности диеты, продемонстрировал следующее:

- значительное снижение абсолютного риска развития любого осложнения, связанного с сахарным диабетом, в группе пациентов, принимавших метформин (29,8 случаев осложнений/1000 пациенто-лет) по сравнению с группой диеты (43,3 случаев осложнений/1000 пациенто-лет), $p=0,0023$, и по сравнению с группой комбинированной терапии сульфонилмочевиной и инсулином (40,1 случаев осложнений/1000 пациенто-лет), $p=0,0034$,
- значительное снижение абсолютного риска смертности от сахарного диабета: метформин – 7,5 случаев смерти/1000 пациенто-лет, только диета – 12,7 случаев смерти/1000 пациенто-лет, $p=0,017$;
- значительное снижение абсолютного риска общей смертности: метформин – 13,5 случаев смерти/1000 пациенто-лет по сравнению с группой диеты – 20,6 случаев смерти/1000 пациенто-лет ($p=0,011$), по сравнению с группой комбинированной терапии сульфонилмочевиной и инсулином 18,9 случаев смерти/1000 пациенто-лет ($p=0,021$);
- значительное снижение абсолютного риска возникновения инфаркта миокарда: группа метформина – 11 случаев/1000 пациенто-лет, группа диеты – 18 случаев/1000 пациентов-лет ($p=0,01$)

Для метформина, используемого в качестве терапии второй линии, в сочетании с производными сульфонилмочевины, преимущества в отношении клинических исходов продемонстрировано не было.

При сахарном диабете 1 типа комбинация метформина и инсулина назначалась отдельным пациентам, однако клиническое преимущество данной комбинации не было установлено.

5.2 Фармакокинетические свойства

Всасывание

После однократного приема внутрь одной таблетки лекарственного препарата Глюкофаж® Лонг 1000 мг достигается средняя пиковая концентрация в плазме крови в 1214 нг/мл с медианным значением 5 часов и (диапазон от 4 до 10 часов). Было показано, что Глюкофаж® Лонг 1000 мг является биоэквивалентным Глюкофаж® Лонг 500 мг в дозе 1000 мг в отношении C_{max} и AUC у здоровых добровольцев после еды и натощак.

Биоэквивалентный продукт проявляет следующие свойства:

В равновесном состоянии максимальная концентрация метформина (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) не увеличиваются пропорционально принятой дозе, как и в случае приема метформина в лекарственной форме с немедленным высвобождением. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, AUC аналогична наблюдаемой после приема внутрь 1000 мг метформина в форме таблеток с немедленным высвобождением два раза в сутки.

Индивидуальная вариабельность C_{max} и AUC у отдельных испытуемых в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением сравнима с таковой при приеме таблеток метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением.

При приеме таблетки метформина с пролонгированным высвобождением натощак, AUC увеличивается на 77% (C_{max} увеличивается на 26% и T_{max} слегка продлевается примерно на 1 час).

Всасывание метформина при приеме его в форме таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от состава пищи.

При многократном приеме внутрь до 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением кумуляции не наблюдается.

Распределение

Связывание с белками плазмы незначительно. Метформин частично связывается с эритроцитами. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют собой вторичный карман распределения. Средний объем распределения находится в диапазоне 63-276 л.

Метаболизм

Метформин выводится в неизменном виде почками. Метаболитов метформина у человека не обнаружено.

Выведение

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин, это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Период полувыведения после приема внутрь составляет приблизительно 6,5 часов.

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

Характеристики у отдельных групп пациентов

Почечная недостаточность

Имеющиеся данные о пациентах с умеренной почечной недостаточностью ограничены, в связи с этим невозможно достоверно оценить системное действие метформина у данной категории пациентов по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Подбор дозы метформина для таких пациентов следует проводить с учетом показателей клинической эффективности и переносимости (см. раздел 4.2).

5.3 Доклинические данные по безопасности

Доклинические исследования не выявили специфических рисков применения у человека, принимая во внимание данные фармакологической безопасности, токсичности при многократном применении, генотоксичности, канцерогенности, токсического влияния на репродуктивную функцию.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат, кармеллоза натрия, гипромеллоза 2208, вода очищенная.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Особых мер предосторожности при хранении не требуется.

6.5 Тип и содержимое упаковки



По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ блистере, по 3 блистера или по 6 блистеров вместе с листком-вкладышем (информация для пациента) в картонной пачке.

НД РБ

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации

Не применимо.

9684 - 2022

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ / ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Производитель

Мерк Сантэ с.а.с., Франция

Адрес: 2 rue du Pressuair Ver - 45400 Семуа, Франция

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Мерк», Россия

Адрес: 35, ул.Валовая, 115054 Москва, Россия

Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара)

на территории Республики Армения:

Представительство «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Армения

ул. Адонц 6/1, 54, 0014, г. Ереван, Республика Армения

тел. + 374 60 67 01 70

e-mail: PV_AM@acino.swiss

на территории Республики Беларусь:

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

пр-т Победителей, 106-34, 220062, г. Минск, Республика Беларусь

тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90, факс + 375 (17) 319-91-40

e-mail: Safety_BY@acino.swiss

на территории Грузии:

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Грузии

ул. К.Марджанишвили 5 / ул. Д.Узнадзе 16-18, 0102, г. Тбилиси, Грузия

тел. + 995 32 220 69 42

e-mail: PV_GE@acino.swiss

