МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ ЛСР-002098/10-061217 СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Глюкофаж® Лонг

наименование лекарственного препарата

таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг
лекарственная форма, дозировка

Мерк Сантэ с.а.с., Франция/ООО «Нанолек», Россия
наименование производителя, страна

Изменение № 5

Дата внесения Изменения «____» 061217 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Лекарственная форма: Таблетки пролонгированного действия	**Лекарственная форма:** Таблетки с пролонгированным высвобождением
Состав: 1 таблетка содержит *Активное вещество:* метформина гидрохлорид – 500,0 мг. *Вспомогательные вещества:* кармеллоза натрия – 50,0 мг, гипромеллоза 2910 – 10,0 мг, гипромеллоза 2208 – 358,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 102,0 мг, магния стеарат – 3,5 мг.	**Состав** 1 таблетка содержит *Действующее вещество:* метформина гидрохлорид – 500,0 мг; *Вспомогательные вещества:* кармеллоза натрия – 25,0 мг, гипромеллоза 2208 – 196,2 мг, магния стеарат – 3,5 мг.
Описание Капсуловидные двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне.	**Описание** Круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика Всасывание После перорального приема препарата в форме таблетки пролонгированного действия, всасывание метформина замедлено по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет 7 час. В то же время TC_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 час. В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метформина с обычным высвобождением, максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются не пропорционально принимаемой дозе. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия AUC аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки. Внутрииндивидуальная вариабельность	**Фармакокинетика** Всасывание После перорального приема препарата в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, всасывание метформина замедлено по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) составляет 7 час. В то же время TC_{max} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 час. В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метформина с обычным высвобождением, максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются не пропорционально принимаемой дозе. После однократного приема внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением AUC аналогична наблюдаемой после приема 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным высвобождением два раза в сутки. Внутрииндивидуальная вариабельность

Старая редакция	Новая редакция
C_{max} и AUC после приема метформина в форме таблеток пролонгированного действия аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением. Всасывание метформина из таблеток пролонгированного действия не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия. <u>Распределение</u> Связь с белками плазмы незначительна. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Средний объем распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63-276 л. <u>Метаболизм</u> Метаболитов у человека не обнаружено. <u>Выведение</u> Метформин выводится в неизмененном виде почками. Почечный клиренс метформина	C_{max} и AUC после приема метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением аналогична наблюдаемой после приема метформина в форме таблеток с обычным высвобождением. Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от приема пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением. <u>Распределение</u> Связь с белками плазмы незначительна. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме и достигается примерно через такое же время. Средний объем распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63-276 л. <u>Метаболизм</u> Метаболитов у человека не обнаружено. <u>Выведение</u> Метформин выводится в неизмененном виде почками.

Старая редакция	Новая редакция
составляет >400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часов. При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.	Почечный клиренс метформина составляет >400 мл/мин, что указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часов. При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме.
Способ применения и дозы Препарат Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия 500 мг принимают внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.	**Способ применения и дозы** Препарат Глюкофаж® Лонг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением, 500 мг принимают внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток с пролонгированным высвобождением подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения

Старая редакция	Новая редакция
Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами • Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Глюкофаж® Лонг является 500 мг один раз в сутки во время ужина. • В зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови, через каждые 10–15 дней возможно медленное увеличение дозы (на 500 мг), до достижения максимальной суточной дозы (2000 мг). Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. • Для пациентов, уже получающих лечение метформином, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. • Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением активного ингредиента в дозе,	концентрации глюкозы в крови. *Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами* • Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Глюкофаж® Лонг является 500 мг один раз в сутки во время ужина. • В зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови, через каждые 10–15 дней возможно медленное увеличение дозы (на 500 мг), до достижения максимальной суточной дозы (2000 мг). Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. • Для пациентов, уже получающих лечение метформином, начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением. • Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением

Старая редакция	Новая редакция
превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на Глюкофаж® Лонг. • В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства, необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше. *Комбинация с инсулином* Для достижения лучшего контроля содержания глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 500 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. *Суточная доза* Максимальная рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг – 4 таблетки 500 мг в сутки (2000 мг). Если при приеме максимальной рекомендованной дозы 1 раз в день во время ужина не удается достичь	активного ингредиента в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на Глюкофаж® Лонг. • В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства, необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® Лонг в дозе, указанной выше. *Комбинация с инсулином* Для достижения лучшего контроля содержания глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® Лонг составляет одну таблетку 500 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. *Суточная доза* Максимальная рекомендованная доза препарата Глюкофаж® Лонг – 4 таблетки 500 мг в сутки (2000 мг). Если при приеме максимальной рекомендованной дозы 1 раз в день во

Старая редакция	Новая редакция
адекватного контроля гликемии, тогда максимальная доза может быть разделена на два приема: 2 таблетки 500 мг – во время завтрака и 2 таблетки 500 мг – во время ужина. Если адекватный контроль гликемии не достигается при приеме 2000 мг препарата Глюкофаж® Лонг, таблетки пролонгированного действия, возможен переход на метформин с обычным высвобождением активного ингредиента (например, Глюкофаж®, таблетки покрытые пленочной оболочкой) с максимальной суточной дозой 3000 мг.	время ужина не удается достичь адекватного контроля гликемии, тогда максимальная доза может быть разделена на два приема: 2 таблетки 500 мг – во время завтрака и 2 таблетки 500 мг – во время ужина. Если адекватный контроль гликемии не достигается при приеме 2000 мг препарата Глюкофаж® Лонг, таблетки с пролонгированным высвобождением, возможен переход на метформин с обычным высвобождением активного ингредиента (например, Глюкофаж®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с максимальной суточной дозой 3000 мг.
Пациенты с почечной недостаточностью Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45–59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Начальная доза составляет 500 мг один раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки. Функция почек	*Пациенты с почечной недостаточностью* Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45–59 мл/мин) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Начальная доза составляет 500 мг один раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки. Функция почек

Старая редакция	Новая редакция
должна тщательно контролироваться каждые 3-6 месяцев. Если клиренс креатинина ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен. *Пациенты пожилого возраста* Из-за возможного снижения функции почек дозу метформина корректируют на основании оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно, не менее 2 раз в год. *Продолжительность курса лечения* Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. *Пропуск дозы* В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг.	должна тщательно контролироваться каждые 3-6 месяцев. Если клиренс креатинина ниже 45 мл/мин, прием препарата должен быть немедленно прекращен. *Пациенты пожилого возраста* Из-за возможного снижения функции почек дозу метформина корректируют на основании оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно, не менее 2 раз в год. *Продолжительность курса лечения* Глюкофаж® Лонг следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. *Пропуск дозы* В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® Лонг.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Противопоказанные комбинации *Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства:* на	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Противопоказанные комбинации *Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства:* на

Старая редакция	Новая редакция
фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Глюкофаж® Лонг необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и возобновлять не ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. *Не рекомендуемые комбинации* *Алкоголь:* при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае: • недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты; • печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих	фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Глюкофаж® Лонг необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и возобновлять не ранее 48 ч после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. *Не рекомендуемые комбинации* *Алкоголь:* при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае: • недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты; • печеночной недостаточности. Во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и

Старая редакция	Новая редакция
этанол. *Комбинации, требующие осторожности* Лекарственные средства с непрямым гипергликемическим действием (например, *глюкокортикостероиды (ГКС)* и *тетракозактид* (системного и местного действия), *бета$_2$-адреномиметики, даназол, хлорпромазин* при приеме в больших дозах (100 мг в день) и *диуретики*: может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза препарата Глюкофаж® Лонг может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения, исходя из уровня гликемии. *Диуретики:* одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. При одновременном применении препарата Глюкофаж® Лонг с *производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами*	лекарственных средств, содержащих этанол. *Комбинации, требующие осторожности* Лекарственные средства с непрямым гипергликемическим действием (например, *глюкокортикостероиды (ГКС)* и *тетракозактид* (системного и местного действия), *бета$_2$-адреномиметики, даназол, хлорпромазин* при приеме в больших дозах (100 мг в день) и *диуретики*: может потребоваться более частый контроль концентрации глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза препарата Глюкофаж® Лонг может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения, исходя из уровня гликемии. *Диуретики:* одновременный прием «петлевых» диуретиков может привести к развитию лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. При одновременном применении препарата Глюкофаж® Лонг с *производными сульфонилмочевины,*

Старая редакция	Новая редакция
возможно развитие гипогликемии. *Нифедипин* повышает абсорбцию и C_{max} метформина. *Катионные лекарственные средства* (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}. *Колесевелам* при одновременном применении с метформином в форме таблеток пролонгированного действия увеличивает концентрацию метформина в плазме крови (увеличение AUC без значительного увеличения C_{max}).	*инсулином, акарбозой, салицилатами* возможно развитие гипогликемии. *Нифедипин* повышает абсорбцию и C_{max} метформина. *Катионные лекарственные средства* (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его C_{max}. *Колесевелам* при одновременном применении с метформином в форме таблеток с пролонгированным высвобождением увеличивает концентрацию метформина в плазме крови (увеличение AUC без значительного увеличения C_{max}).
Форма выпуска Таблетки пролонгированного действия 500 мг. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.	**Форма выпуска** Таблетки с пролонгированным высвобождением, 500 мг. По 15 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги, по 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Старая редакция	Новая редакция
На блистер и картонную пачку нанесен символ «М» для защиты от фальсификации.	На блистер и картонную пачку нанесен символ «М» для защиты от фальсификации.
Условия отпуска из аптек По рецепту.	**Условия отпуска** Отпускают по рецепту.
Производитель *Все стадии производства, включая выпускающий контроль качества:* Мерк Сантэ с.а.с., Франция Сентр де продуксьон Семуа, 2 рю дю Прессуар Вер – 45400 Семуа, Франция. ***Или в случае упаковки препарата ООО «Нанолек»:*** **Производитель** *Производство готовой лекарственной формы и фасовка (первичная упаковка):* Мерк Сантэ с.а.с., Франция Сентр де продуксьон Семуа, 2 рю дю Прессуар Вер – 45400 Семуа, Франция *Вторичная (потребительская упаковка) и выпускающий контроль качества:* ООО «Нанолек», Россия 612079, Кировская обл., Оричевский район, пгт. Левинцы, Биомедицинский комплекс «НАНОЛЕК».	**Производитель** *Все стадии производства, включая выпускающий контроль качества:* Мерк Сантэ с.а.с., Франция Сентр де продуксьон Семуа, 2 рю дю Прессуар Вер – 45400 Семуа, Франция. Или **Производитель** *Все стадии производства, включая выпускающий контроль качества:* ООО «Нанолек», Россия 612079, Кировская обл., Оричевский район, пгт Левинцы, Биомедицинский комплекс «НАНОЛЕК». Или в случае упаковки препарата ООО «Нанолек», Россия: **Производитель** *Производство готовой лекарственной формы и фасовка (первичная упаковка):* Мерк Сантэ с.а.с., Франция

Старая редакция	Новая редакция
	Сентр де продуксьон Семуа, 2 рю дю Прессуар Вер – 45400 Семуа, Франция. *Вторичная (потребительская упаковка) и выпускающий контроль качества:* ООО «Нанолек», Россия 612079, Кировская обл., Оричевский район, пгт Левинцы, Биомедицинский комплекс «НАНОЛЕК».

Менеджер по регуляторным вопросам
в России и СНГ В.Ю. Шаповалова