

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ГЛЮКОФАЖ XR (GLUCOPHAGE® XR)

Склад:

діюча речовина: metformin;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 1000 мг;

допоміжні речовини: натрію кармелоза, гіпромелоза 100 000 cPs, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білого кольору капсулоподібні двоопуклі таблетки з гравіруванням «1000» з одного боку та «MERCK» - з іншого.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування гліоконеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформіну гідрохлорид стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT). Клінічні дослідження показали, що основною дією метформіну, окрім гіпоглікемічної, є стабілізація або незначна втрата маси тіла.

Незалежно від своєї дії на глікемію, таблетки метформіну з негайним вивільненням проявляють позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні терапевтичних дозувань у контрольованих середньо- або довготривалих клінічних дослідженнях: таблетки метформіну з негайним вивільненням знижують вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Подібний ефект не спостерігався при застосуванні таблеток пролонгованої дії, імовірно, у зв'язку з застосуванням препарату ввечері. Через це також може спостерігатися підвищення вмісту тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального застосування 1 таблетки Глюкофаж XR 1000 мг пацієнтам після прийому їжі та натще максимальна плазматична концентрація становить 1214 нг/мл і досягається за 5 годин (від 4 до 10 годин).

Максимальна концентрація (C_{max}) та площа під кривою AUC препарату Глюкофаж XR 1000 мг є біоеквівалентними дозі 1000 мг препарату Глюкофаж XR 500 мг у здорових добровольців як після прийому їжі, так і натще. Біоеквівалентний препарат має наступні властивості.

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток із негайним вивільненням, максимальна концентрація (C_{max}) та площа під кривою AUC збільшуються непропорційно

до введеної внутрішньої дози. AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням аналогічне AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із негайним вивільненням два рази на добу.

Коливання C_{\max} та AUC в окремих суб'єктів у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду з пролонгованим вивільненням порівнянні з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду із негайним вивільненням.

Після застосування таблеток із пролонгованим вивільненням 1000 мг після прийому їжі спостерігалось збільшення AUC на 77 % (C_{\max} підвищувалося на 26 % і T_{\max} подовжувалося до 1 години).

Всмоктування метформіну гідрохлориду з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно від складу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до 2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація у крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (V_d) коливається у діапазоні 63-276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незміненому вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та каналцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність.

Наявні обмежені дані щодо пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності, тому неможливо точно оцінити системну експозицію метформіну в цій групі пацієнтів порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Тому необхідне коригування дози згідно з клінічною ефективністю/переносимістю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) у дорослих при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень (особливо у хворих з надмірною масою тіла), як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну <45 мл/хв або швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв/1,73 м²);
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, що не рекомендується застосовувати.

Алкоголь. Гостра алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом Глюкофаж XR слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Внутрішньосудинне застосування йодовмісних рентгеноконтрастних речовин може призвести до ниркової недостатності і, як наслідок, акумуляції метформіну та підвищення ризику розвитку лактоацидозу.

Пацієнтам з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45 – 60 мл/хв/1,73 м²) застосування метформіну слід припинити за 48 годин до введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю.

Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Глюкофажу XR.

Діуретичні засоби, особливо петльові діуретики, можуть підвищувати ризик розвитку лактоацидозу внаслідок можливого зниження функції нирок.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням (високий рівень летальності при відсутності невідкладного лікування), що може виникнути як результат кумуляції метформіну. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів, хворих на цукровий діабет із нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок. Необхідно проявляти обережність у випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення (сильна діарея або блювання), або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У разі виникнення зазначених загострень необхідно тимчасово припинити застосування метформіну.

Слід враховувати інші фактори ризику для уникнення розвитку лактоацидозу: погано контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією (декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда) (див. розділ «Протипоказання»).

Лактоацидоз може проявлятися у вигляді неспецифічних симптомів, таких як м'язові судоми, порушення травлення, біль у животі і тяжка астенія. Пацієнтам слід негайно повідомити лікаря про виникнення таких реакцій, особливо якщо раніше пацієнти добре переносили застосування метформіну. У таких випадках необхідно тимчасово припинити застосування метформіну до з'ясування ситуації. Терапію метформіном слід поновлювати після оцінки співвідношення користь/ризик в індивідуальних випадках та оцінки функції нирок.

Діагностика. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, у подальшому можливий розвиток коми. Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л,

збільшення аніонного проміжку і співвідношення лактат/піруват. У випадку розвитку лактоацидозу необхідно негайно госпіталізувати пацієнта (див. розділ «Передозування»). Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку та симптоми лактоацидозу.

Ниркова недостатність. Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування метформіном необхідно перевіряти кліренс креатиніну (можна оцінити за рівнем креатиніну плазми крові за допомогою формули Кокрофта-Голта) або ШКФ:

- пацієнтам із нормальною функцією нирок – не менше 1 разу на рік;
- пацієнтам із кліренсом креатиніну на нижній межі норми та пацієнтам літнього віку – не менше 2-4 разів на рік.

У випадку, коли кліренс креатиніну < 45 мл/хв (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), застосовувати метформін протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку виникає часто та протікає безсимптомно. Слід проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У таких випадках також рекомендується перевіряти функцію нирок перед початком лікування метформіном.

Серцева функція. Пацієнти із серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати при регулярному моніторингу серцевої та ниркової функції. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньосудинне застосування рентгеноконтрастних засобів для радіологічних досліджень може спричинити ниркову недостатність, та, як наслідок, призвести до кумуляції метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам із ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² застосування метформіну необхідно припинити до або під час проведення дослідження і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45–60 мл/хв/1,73 м²) застосування метформіну слід припинити за 48 годин до введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування метформіну за 48 годин до планового хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або перидуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування та тільки якщо встановлена нормальна функція нирок.

Інші застережні заходи. Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати лабораторні показники рівня глюкози в крові.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, однак слід бути обережним при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідами). Можлива наявність фрагментів оболонки таблеток у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітним жінкам, що не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона або плода, пологи та післяпологовий розвиток. У разі планування вагітності, а також у випадку настання вагітності для лікування діабету рекомендовано застосовувати не метформін, а інсулін для підтримки рівня глюкози крові максимально наближеним до нормального, задля зменшення ризику розвитку вад плода.

Годування груддю. Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії метформіном. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням переваг грудного годування та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже у 3 рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Глюкофаж XR не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами, оскільки монотерапія препаратом не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, меглітиніди) у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Препарат Глюкофаж XR 1000 мг застосовувати один раз на добу під час прийому їжі ввечері. Максимальна рекомендована доза становить 2 таблетки на добу.

Препарат Глюкофаж XR 1000 мг застосовувати як підтримуючу терапію для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном гідрохлоридом у дозуванні 1000 мг або 2000 мг. При переході добова доза препарату Глюкофаж XR повинна бути еквівалентною поточній добовій дозі метформіну гідрохлориду.

Пацієнтам, які лікуються метформіном гідрохлоридом у дозуванні більше 2000 мг на добу, не рекомендується переходити на терапію препаратом Глюкофаж XR.

Пацієнтам, які лікуються препаратом Глюкофаж XR, дозування 2000 мг на добу не слід перевищувати.

Для пацієнтів, які розпочали лікування, зазвичай початкова доза препарату Глюкофаж XR становить 500 мг один раз на добу під час прийому їжі ввечері. Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягнути при застосуванні Глюкофажу XR у максимальній дозі 2000 мг, яку приймають 1 раз на добу, цю дозу можна розділити на 2 прийоми на добу (один раз зранку і один раз ввечері, під час прийому їжі). У разі якщо необхідний рівень глікемії залишається недосягненим, можна застосовувати Глюкофаж, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг на добу.

При переході з терапії іншим протидіабетичним препаратом на препарат Глюкофаж XR 1000 мг дозу титрувати і розпочинати з прийому Глюкофажу XR 500 мг.

Комбінована терапія з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза Глюкофажу XR становить 500 мг один раз на добу під час прийому їжі ввечері, тоді дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Глюкофаж XR, таблетки пролонгованої дії, 1000 мг можна застосовувати після титрування дози препарату.

У пацієнтів літнього віку можливе погіршення функції нирок, тому дозу метформіну необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок, яку слід проводити регулярно (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Метформін можна застосовувати пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, стадія IIIa (кліренс креатиніну 45–59 мл/хв або ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м²) лише у разі відсутності інших умов, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу, з наступним коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг або 750 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу. Максимальна доза становить 1000 мг на добу. Слід проводити ретельний моніторинг функції нирок (кожні 3–6 місяців).

Якщо кліренс креатиніну або ШКФ знижується до <45 мл/хв або 45 мл/хв/1,73 м² відповідно, необхідно негайно припинити застосування метформіну.

Діти. Препарат не застосовувати дітям, оскільки немає клінічних даних стосовно цієї вікової групи пацієнтів.

Передозування.

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричинити виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом. У випадку розвитку лактоацидозу лікування Глюкофажем XR необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат Глюкофаж XR, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат Глюкофаж (із негайним вивільненням активної речовини).

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Порушення обміну речовин.

Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В₁₂, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

З боку нервової системи.

Часто: порушення смаку.

З боку травного тракту.

Дуже часто: розлади з боку травної системи, такі як: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування та у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дози препарату.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: порушення показників функції печінки або гепатити, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже рідко: шкірні алергічні реакції, включаючи еритему, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25° С. Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France.

Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

2 рю дю Прессуар Вер, 45400 Семуа, Франція/2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France.

Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Німеччина/Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany.