

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ГЛЮКОФАЖ XR**  
**(GLUCOPHAGE® XR)**

**Склад:** діюча речовина: *metformin*;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформінгидрохлорид 1000 мг;

допоміжні речовини: натрію кармелоза, гіпомелоза 100 000 сР, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

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

**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.

**Противоказання.**

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-яких інших компонентів препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв);
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- гострі та хронічні захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії: серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда, шок;
- порушення функцій печінки, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

**Спосіб застосування та дози.** Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

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

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 у дозі 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 сироватці 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.

У випадку переходу на препарат Глюкофаж XR, таблетки з пролонгованим вивільненням, 1000 мг необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного препарату.

Перед застосуванням препарату Глюкофаж XR 1000 мг дозу титрують і розпочинають з прийому Глюкофажу XR 500 мг.

Препарат Глюкофаж XR 1000 мг застосовують як підтримуючу терапію для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном. Початкова доза препарату Глюкофаж XR, таблетки з пролонгованим вивільненням, повинна бути еквівалентна добовій дозі таблеток зі швидким вивільненням.

*Комбінована терапія сумісно 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 підбирають 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»).

**Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями, особливо на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми, як правило, 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, включаючи поодинокі випадки ( $< 1/10000$ ).

*Метаболічні порушення та порушення з боку харчування.*

Дуже рідко: лактоацидоз.

При тривалому застосуванні препарату у пацієнтів із мегалобластною анемією може знижуватися всмоктування вітаміну B12, що супроводжується зниженням його рівня в сироватці крові.

*З боку нервової системи.*

Часто: порушення смаку.

*З боку травного тракту.*

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

*З боку гепатобіліарної системи.*

Поодинокі випадки: порушення показників функції печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни метформіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини.*

Дуже рідко: шкірні алергічні реакції, такі як еритема, свербіж, кропив'янка.

**Передозування.** При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. У випадку розвитку лактоацидозу лікування Глюкофаж XR необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

**Застосування в період вагітності або годування груддю.** При плануванні вагітності, а також у випадку настання вагітності не рекомендується застосовувати Глюкофаж XR. Необхідно відмінити терапію препаратом, повідомити лікаря і призначити інсулінотерапію. Метформін виділяється з грудним молоком. У новонароджених/немовлят побічні ефекти не спостерігались. Однак оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії препаратом Глюкофаж XR. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням необхідності прийому препарату для матері.

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

**Особливості застосування.** Лактоацидоз є рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що може виникнути як результат кумуляції метформінугідрохлориду. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів з цукровим діабетом та печінковою недостатністю тяжкого ступеня. Фактори ризику виникнення лактоацидозу: погано регульований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією.

Лактоацидоз характеризується м'язовими судомами, ацидозною задишкою, болями у животі і гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. При підозрі на лактоацидоз необхідно припинити застосування препарату і негайно госпіталізувати пацієнта.

**Ниркова недостатність.** Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і під час лікування препаратом Глюкофаж XR необхідно перевірити рівень креатиніну в сироватці крові, особливо у пацієнтів із порушеною функцією нирок і у пацієнтів літнього віку. Під час лікування проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами.

**Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби.** При проведенні радіологічних досліджень із застосуванням рентгеноконтрастних засобів необхідно припинити застосування препарату Глюкофаж XR за 48 годин до проведення дослідження і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження та оцінки функції нирок.

**Хірургічні втручання.** Необхідно припинити застосування Глюкофажу XR за 48 годин до планового хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спинальною або перидуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції та оцінки функції нирок.

**Інші застережні заходи.** Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти рівномірного прийому вуглеводів протягом доби та контролювати лабораторні показники. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати лабораторні показники.

При одночасному застосуванні Глюкофажу XR з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад похідними сульфонілсечовини або меглітинідом) можливе посилення гіпоглікемічної дії.

Можлива наявність фрагментів оболонки таблеток у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Глюкофаж XR не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами, оскільки монотерапія препаратом не спричинює гіпоглікемії.

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

**Взаємодія з іншими ЛЗ та інші види взаємодій.** Комбінації, які не рекомендовано застосовувати.

Прийом *алкоголю* підвищує ризик розвитку лактоацидозу при гострій алкогольній інтоксикації, 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.

*Йодовмістні рентгеноконтрастні речовини* можуть спричинити розвиток лактоацидозу у хворих на цукровий діабет на тлі функціональної ниркової недостатності. Застосування Глюкофажу XR слід припинити до проведення досліджень і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження з використанням рентгеноконтрастних речовин і оцінки функції нирок.

*Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.*

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

*Діуретичні засоби, особливо петльові діуретики,* можуть підвищувати ризик розвитку лактоацидозу.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Метформін знижує гіперглікемію, не призводить до розвитку гіпоглікемії. На відміну від сульфонілсечовини, не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту у здорових добровольців. Знижує у плазмі крові як вихідний рівень глюкози, так і рівень глюкози після прийому їжі.

Метформін діє 3 шляхами:

- призводить до зниження вироблення глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;
- поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок збільшення чутливості до інсуліну;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну ємність усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін виявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

*Фармакокінетика. Всмоктування.* Після перорального прийому таблеток Глюкофаж XR 1000 мг із пролонгованим вивільненням час досягнення максимальної плазмової концентрації ( $T_{max}$ ) становить 5 годин (від 4 до 10 годин).

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток зі швидким вивільненням, максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) та площа під кривою AUC збільшуються непропорційно введеній внутрішньої дозі. AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням аналогічне AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну у вигляді таблеток зі швидким вивільненням два рази на добу.

Коливання  $C_{max}$  та AUC в окремих суб'єктів у випадку прийому таблеток метформіну з пролонгованим вивільненням порівнянні з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну зі швидким вивільненням.

Після прийому таблеток із пролонгованим вивільненням натще спостерігалось збільшення AUC ( $C_{max}$  підвищувалося на 26 % і  $T_{max}$  подовжувалося до 1 години).

Всмоктування метформінуз таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно відкладу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до 2000 мг метформіну у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням.

*Розподіл.* Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, ймовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу ( $V_d$ ) коливається у діапазоні 63276 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 канальцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

## **Фармацевтичні характеристики**

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

*Термін придатності.* 3 роки.

*Умови зберігання.* Зберігати при температурі не вище 25°C. 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 Сантес.а.с., Франція / MerckSantes a.s., France.

Мерк КГаА, Німеччина Merck KGaA, Germany

*Місцезнаходження.* 2 рюдюПрессуарВер, 45400 Семуа, Франція / 2rue du Pressoir Vert 45400 Semoy, France.

Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Німеччина Frankfurter Strasse 250,

64293 Darmstadt Germany