

**І Н С Т Р У К Ц І Я**  
**для медичного застосування препарату**  
**ГЛЮКОФАЖ XR**  
**GLUCOPHAGE XR**

**Загальна характеристика:**

**міжнародна назва:** метформін;

**основні фізико-хімічні властивості:** таблетки капсулоподібні двоопуклі, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору з гравіруванням „500” з одного боку;

**склад:** 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

**допоміжні речовини:** натрію кармелоза, гідроксипропілметилцелюлоза 2208, гідроксипропілметилцелюлоза 2910, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат.

**Форма випуску.** Таблетки пролонгованої дії.

**Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемізуючі засоби.

Код АТС А10ВА02

**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 осіб.

Знижує в плазмі як вихідний рівень глюкози, так і рівень глюкози після прийому їжі.

Метформін діє 3 шляхами:

- Пригнічує вироблення глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогенолізу та глікогенолізу;
- поліпшує захоплення та утилізацію периферичної глюкози у м'язах за рахунок підвищення чутливості до інсуліну;
- уповільнює всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу.

Збільшує транспортну ємність всіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

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

Підвищує чутливість периферичних рецепторів до інсуліну та утилізацію глюкози клітинами. Гальмує глікогеногенез у печінці. Затримує всмоктування вуглеводів у кишечнику.

*Фармакокінетика.* Всмоктування. Після внутрішнього прийому препарату у вигляді таблетки з пролонгованим вивільненням всмоктування метформіну значно уповільнюється порівняно із застосуванням таблетки зі швидким вивільненням. Час досягнення максимальної концентрації ( $T_{max}$ ) становить 7 годин, тоді як для таблетки зі швидким вивільненням 2,5 години.

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

Коливання  $C_{max}$  та AUC у деяких осіб при прийманні метформіну у формі таблеток з пролонгованим вивільненням у порівнянні з такими при прийманні метформіну у формі таблеток зі швидким вивільненням.

Хоча AUC знижується на 30 % при прийомі таблетки пролонгованої дії натщесерце,  $C_{max}$  та  $T_{max}$  залишаються без змін.

Прийом їжі не впливає на всмоктування метформіну із таблеток з пролонгованим вивільненням. Не спостерігається акумуляції при багаторазовому прийомі у дозі понад 2000 мг метформіну у вигляді

таблеток з пролонгованим вивільненням.

**Розподіл.** Зв'язування з білками плазми не значне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація в крові нижче, ніж максимальна концентрація в плазмі, і досягається приблизно за однаковий проміжок часу. Еритроцитам найбільш характерний другий об'єм розподілу. Середній об'єм розподілу (Vd) коливається в діапазоні 63 – 276 л.

**Метаболізм.** Метформін виводиться в незміненому вигляді з сечею. Метаболітів у людському організмі не виявлено.

**Виведення.** Нирковий кліренс метформіну складає >400 мл/хв, це вказує на те, що засіб виводиться шляхом клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після прийому дози внутрішньо дійсний період напіввивидення складає близько 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно кліренсу креатиніну, внаслідок чого період напіввивидення збільшується, що призводить до підвищення рівня метформіну в плазмі.

### **Показання для застосування.**

Цукровий діабет II типу (інсуліннезалежний) у дорослих при неефективності дієтотерапії (особливо у хворих, які страждають на ожиріння), як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

### **Спосіб застосування та дози.**

Як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

*Монотерапія та комбінована терапія сумісно з іншими пероральними протидіабетичними засобами:*

- Звичайна початкова доза складає одну таблетку Глюкофажу XR з пролонгованим вивільненням один раз на добу під час вечері.
- 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 шлунково-кишкового тракту. Максимальна рекомендована доза – 4 таблетки на добу.
- Збільшувати дозу необхідно на 500 мг кожного тижня, максимально до 2000 мг. Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату Глюкофаж XR з пролонгованим вивільненням повинна бути еквівалентна добовій дозі таблеток зі швидким вивільненням.
- Якщо необхідний рівень глікемії не може бути досягнен при максимальній дозі, яка приймається 1 раз на добу, ця ж доза може бути розділена на 2 прийоми на добу: один раз зранку і один раз ввечері, під час прийому їжі.
- У випадку переходу до препарату Глюкофаж XR з пролонгованим вивільненням необхідно припинити прийом другого протидіабетичного засобу та почати прийом Глюкофажу XR в дозі, вказаній вище.

*Комбінація з інсуліном:*

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Звичайна початкова доза препарату Глюкофаж XR з пролонгованим вивільненням складає одну таблетку один раз на добу, в той час як дозу інсуліну підбирають відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози в крові.

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

Не слід застосовувати Глюкофаж XR для дітей, так як відсутні дані щодо його застосування в цій віковій групі пацієнтів.

### **Побічна дія.**

*Зазначені побічні реакції зустрічались з такою частотою:*

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

- дуже часто  $\geq 1/10$ ;
- часто  $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ;
- інколи  $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ;
- рідко  $> 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ;
- дуже рідко  $< 1/10\ 000$ , включаючи окремі повідомлення.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:* часто, особливо на початку лікування: нудота, блювання, „металевий” присмак у роті, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі. Повільне збільшення дози знижує побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту.

Симптоми, як правило, минають самостійно. Призначення антацидів, похідних атропіну або спазмолітиків послаблюють вказані симптоми. Щоб запобігти розвитку цих побічних реакцій, рекомендується призначати Глюкофаж XR з пролонгованим вивільненням під час або наприкінці прийому їжі 2-3 рази на день. Якщо диспепсичні симптоми постійні, лікування Глюкофажем XR слід припинити.

*Порушення метаболізму:* дуже рідко при тривалому лікуванні: молочнокислий ацидоз (потрібна відміна лікування);

Зниження всмоктування вітаміну B<sub>12</sub> супроводжується зниженням його рівня в сироватці крові. Спостерігається при призначенні метформіну пацієнтам із мегалобластною анемією в анамнезі.

*Порушення з боку нервової системи:* часто – порушення смаку.

*Порушення з боку гепатобіліарної системи:* окремі повідомлення – зниження показників функції печінки, медикаментозний гепатит, котрі нівелюються при відміні метформіну.

*Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини:* дуже рідко – шкірний висип, свербіж, кропив'янка.

При деяких станах прийом цих ліків підвищує ймовірність розвитку лактоцидозу. Ймовірність розвитку лактоцидозу може зростати у випадку передозування.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якої допоміжної речовини, яка входить до складу препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома;
- порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв);
- гострі стани, які протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок:
  - а) зневоднення організму;
  - б) тяжкі інфекційні захворювання;
  - в) шок;
  - г) клінічне вираження проявлення гострих та хронічних захворювань, які можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії (серцева або дихальна недостатність, гострий інфаркт міокарда, шок тощо);
  - д) застосування під час радіоізотопних або рентгенологічних досліджень з внутрішньосудинним введенням йодвмісної контрастної речовини;
- печінкова недостатність;
- гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

### **Передозування.**

При застосуванні Глюкофажу XR з пролонгованим вивільненням в дозі 85 г розвиток глікемії не спостерігається. Однак в цьому випадку спостерігається розвиток молочнокислого ацидозу. Ранніми симптомами молочнокислого ацидозу є нудота, блювання, діарея, підвищення температури тіла, болі в животі, болі у м'язах, у подальшому можуть відмічатися прискорене дихання, запаморочення, порушення свідомості і розвиток коми.

*Лікування.* У випадку появи ознак молочнокислого ацидозу лікування Глюкофажем XR необхідно припинити, хворого негайно госпіталізувати, і, визначивши концентрацію лактату, встановити діагноз. Найбільш ефективним заходом для виведення з організму лактату і Глюкофажу XR з пролонгованим вивільненням є гемоділіз. Також проводять симптоматичне лікування.

### **Особливості застосування.**

Якщо під час лікування у пацієнта з'явилися блювання, біль у животі, біль у м'язах, загальна слабкість і сильне нездужання, прийом препарату слід негайно припинити. Ці симптоми можуть бути ознаками початку молочнокислого ацидозу.

За 48 годин до та протягом 48 годин після проведення рентгеноконтрастного дослідження (урографія, внутрішньовенна ангіографія) слід припинити прийом препарату.

Можливий розвиток бронхолегеневої інфекції або інфекційного захворювання сечостатевої системи.

Препарат не сумісний з алкоголем.

*Застосування під час вагітності та в період годування груддю.*

При плануванні вагітності, а також у випадку настання вагітності при застосуванні Глюкофажу XR, його приймання необхідно відмінити і призначити інсулінотерапію. При терапії метформіном пацієнтка має повідомити лікаря у разі настання вагітності. Мати та новонароджений підлягають спостереженню, так як дані про проникнення метформіну у грудне молоко відсутні. Цей препарат протипоказаний для застосування у період годування груддю.

За необхідності застосування препарату Глюкофаж XR у період лактації, годування груддю припиняють.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.**

*Нерекомендовані комбінації.*

Одночасний прийом із **даназолом** може спричинити гіперглікемічну кому останнього. За необхідності лікування даназолом і після припинення його приймання потрібна корекція дози Глюкофажу XR з пролонгованим вивільненням при контролі рівня глікемії.

Прийом **алкоголю** підвищує ризик розвитку молочнокислого ацидозу при гострій алкогольній інтоксикації, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, які містять спирт.

*Комбінації, що вимагають особливої обережності.*

**Хлорпромазин:** при прийомі метформіну у дозах 100 мг на добу підвищує рівень глюкози в крові, знижуючи вивільнення інсуліну. При лікуванні нейролептиками і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози Глюкофажу XR при контролі рівня глікемії.

**Глюкокортикостероїди** системної та місцевої дії знижують толерантність до глюкози, підвищують глікемію, іноді спричиняючи кетоз. При лікуванні ГКС і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози Глюкофажу XR з пролонгованим вивільненням при контролі рівня глікемії.

**Діуретики:** одночасний прийом петльових діуретиків може призвести до розвитку молочнокислого ацидозу через можливу функціональну ниркову недостатність. Не слід призначати Глюкофаж XR, якщо кліренс креатиніну в крові менше 60 мл/хв.

**Йодвмісні рентгеноконтрастні речовини:** радіологічні дослідження із застосуванням рентгеноконтрастних засобів можуть викликати розвиток молочнокислого ацидозу у хворих на цукровий діабет при функціональній нирковій недостатності. Призначення Глюкофажу XR з пролонгованим вивільненням слід припинити за 48 годин до і поновити щонайменше через 2 дні після рентгенологічного дослідження із застосуванням рентгеноконтрастних речовин.

**Призначення у вигляді ін'єкцій бета-2-симпатоміметиків:** підвищують глікемію внаслідок стимуляції бета-2-рецепторів. У цьому випадку потрібен контроль глікемії. За необхідності рекомендується призначити інсулін.

При одночасному застосуванні Глюкофажу XR з похідними сульфонілсечовини, інсуліном, акарбозою, саліцилатами можливе посилення його гіпоглікемічної дії.

### **Умови та термін зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С в недоступному для дітей місці.

Термін зберігання - 3 роки.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**Умови відпуску.** За рецептом.

**Упаковка.** По 15 таблеток у блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

**Виробник.** „Мерк Санте с.а.с.”, Франція. Представлено в Україні „Нікомед Австрія ГмБХ”, Австрія.

**Адреса.** 37 рю Сант-Роман,  
69008 Ліон, Франція.  
Тел.: +33 (0) 472782525.  
Факс.: + 33 (0) 478753905.