

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ГЛЮКОФАЖXR (GLUCOPHAGE® XR)

Склад:

діюча речовина: metformin;

1 таблетка, вкрита оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

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

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) у дорослих (особливо у хворих з надмірною масою тіла) при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень, 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 або 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, нещодавній інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Спосіб застосування та дози. Монотерапія або комбінована терапія у поєднанні з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Рекомендована початкова доза– 1 таблетка на добу.

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. Максимальна рекомендована доза 4 таблетки на добу.

Дозу препарату приймати 1 раз на добу під час прийому їжі ввечері, збільшуючи на 500 мг кожні 10-15 днів до 2000 мг. Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягнути при застосуванні Глюкофажу XR у максимальній дозі 2000 мг, яку приймає пацієнт 1 раз на добу, цю дозу можна розділити на 2 прийоми на добу (1 раз зранку і 1 раз ввечері, під час прийому їжі). Якщо необхідного рівня глікемії не досягнено, можна застосовувати Глюкофаж, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг на добу.

Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату ГлюкофажXR, таблеток з пролонгованим вивільненням, має бути еквівалентна добовій дозі таблеток зі швидким вивільненням.

У випадку переходу на препарат ГлюкофажXR, таблетки з пролонгованим вивільненням, 500 мг необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного препарату.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза Глюкофажу XR становить 1 таблетку на добу під час прийому їжі ввечері, тоді дозу інсуліну необхідно підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

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 класифіковані 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 В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у 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.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

Передозування.

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. У випадку розвитку лактоацидозу лікування Глюкофажем 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.

Неконтрольований діабет під час вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної смертності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітними жінками, які не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу на вагітність, ембріональний розвиток, роди та післяродовий розвиток. Уразі планування вагітності, а також у випадку настання вагітності, слід відмінити терапію метформіном, повідомити лікаря та призначити інсулінотерапію для підтримання рівня глюкози у крові.

Лактація. Метформін виводиться 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 та потенційного ризику для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність самців і самиць при застосуванні у дозах 600 мг/кг /на добу, що майже в три рази перевищували максимальну добову дозу, яка рекомендується для застосування у людини та розраховується, виходячи із площі поверхні тіла.

Діти. Препарат не застосовувати 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 метформіну гідрохлориду. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів з цукровим діабетом з вираженою нирковою недостатністю. 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 може проявлятися у вигляді м'язових судом з болями у животі і тяжкою астеноїєю. У подальшому можливий розвиток ацидозної задишки, болю у животі, гіпотермії та коми. Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного інтервалу і співвідношення лактат/піруват. 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 перевіряти рівень креатиніну в сироватці крові:

- пацієнтам з нормальною функцією нирок не менше 1 разу на рік;
- пацієнтам з порушеною функцією нирок та пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

Слід 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. Внутрішньовенне застосування рентгеноконтрастних засобів може викликати ниркову недостатність, як наслідок призвести до кумуляції метформіну і до розвитку лактоацидозу. Тому, залежно від функції нирок, застосування метформіну необхідно припинити за 48 годин до або під час проведення досліджень 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 рівня глюкози в крові.

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 реакції 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, репаглінід) у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендується застосовувати.

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 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 та оцінки функції нирок.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики, хлорпромазин). 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.

Інгібітори АПФ можуть знижувати рівень глюкози у крові. За необхідності, слід відкоригувати дозування препарату під час сумісної терапії.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах за рахунок поліпшення захоплення та утилізації периферичної глюкози;
- 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 із пролонгованим вивільненням час досягнення максимальної плазмової концентрації (T_{max}) становить 7 годин (T_{max} для таблеток зі швидким вивільненням становить 2,5 години).

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток зі швидким вивільненням, максимальна концентрація (C_{max}) та площа під кривою AUC збільшуються непропорційно до введеної внутрішньої дози. 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 зниження AUC на 30 % (C_{max} і T_{max} залишалися незмінними).

Всмоктування метформіну з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно від складу 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 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 канальцевої 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, капсулоподібної форми двоопуклі таблетки з гравіруванням «500» з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мерк Санте с.а.с., Франція/Merck Sante s.a.s., France.

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