

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 «MERCCK» - з іншого.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів.

Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформін гідрохлорид є бігуанідом з антигіперглікемічним ефектом: знижує рівень глюкози як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту. Метформін знижує гіперінсулінемію натще, а в комбінації з інсуліном знижує потребу в інсуліні.

Метформін демонструє антигіперглікемічний ефект за допомогою кількох механізмів:

- знижує продукування глюкози у печінці;
- полегшує периферичне захоплення та утилізацію глюкози, частково за рахунок посилення дії інсуліну;
- змінює обмін глюкози в кишечнику: поглинання з кровообігу збільшується, а всмоктування з їжі знижується. Додаткові механізми, пов'язані з кишечником, включають

збільшення вивільнення глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) і зниження резорбції жовчних кислот. Метформін змінює мікробіом кишечника;

- може покращити ліпідний профіль у пацієнтів з гіперліпідемією.

У ході клінічних досліджень під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалася стабільною або помірно знижувалася.

Метформін знижує гіперандрогенію, пов'язану із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ).

Метформін є активатором аденозинмонофосфатпротеїнкінази (АМРК) і підвищує транспортну здатність усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Клінічна ефективність.

Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу.

Програма профілактики діабету (DPP) у дорослих була багатоцентровим, рандомізованим, контрольованим клінічним дослідженням, в якому оцінювали ефективність впровадження активного способу життя або застосування метформіну для попередження або затримки розвитку цукрового діабету 2 типу. Критеріями включення були вік ≥ 25 років, ІМТ ≥ 24 кг/м² (≥ 22 кг/м² для американців азійського походження), та порушення толерантності до глюкози плюс рівень глюкози натще 95–125 мг/дл (або ≤ 125 мг/дл для американських індіанців). Пацієнтам було призначений активний спосіб життя, 2×850 мг метформіну плюс стандартні зміни способу життя, або плацебо плюс стандартні зміни способу життя.

Середні вихідні значення для учасників DPP (n=3,234 для 2,8 років) були наступними - вік $50,6 \pm 10,7$ років, рівень глюкози в плазмі крові натще $106,5 \pm 8,3$ мг/дл, рівень глюкози в плазмі крові через дві години після прийому глюкози перорально $164,6 \pm 17,0$ мг/дл та $34,0 \pm 6,7$ кг/м² ІМТ. Впровадження активного способу життя разом із застосуванням метформіну здатні значно зменшити ризик розвитку цукрового діабету в порівнянні з плацебо, 58% (95% ДІ 48-66%) та 31% (95% ДІ 17-43%), відповідно.

Перевага впровадження змін способу життя над застосуванням метформіну була більшою у літніх пацієнтів.

Пацієнти, що отримали найбільшу користь від лікування метформіном були віком від 45 років із ІМТ, що ≥ 35 кг/м², у яких базовий рівень глюкози через 2 години становив 9,6-11,0 ммоль/л, базовий HbA1C $\geq 6,0\%$, або пацієнти з гестаційним діабетом.

Для запобігання одного розвитку цукрового діабету на протязі трьох років у групі пацієнтів DPP, 6,9 пацієнтів були у групі активного способу життя та 13,9 - у групі метформіну. Точка досягнення кумулятивної частоти виникнення цукрового діабету, яка дорівнює 50%, була затримана приблизно на три роки в групі метформіну порівняно з плацебо.

Дослідження оцінки результатів програми профілактики діабету (DPPOS) - це довготривале спостереження DPP, що включає в себе більш ніж 87% початкових DPP пацієнтів для подальшого довготривалого спостереження.

Серед учасників DPPOS (n 2776), кумулятивна частота виникнення цукрового діабету на 15-му році становить 62% у групі плацебо, 56% в групі метформіну та 55% у групі впровадження активного способу життя. Загальні коефіцієнти становлять 7,0, 5,7 та 5,2 випадків діабету на 100 пацієнто-років серед груп плацебо, метформіну та активного способу життя відповідно. У

порівнянні із групою плацебо у групі метформіну ризик діабету був зменшений на 18% (коефіцієнт ризику (КР) 0,82, 95% ДІ 0,72-0,93; $p=0,001$) та на 27% (КР 0,73, 95% ДІ 0,65-0,83; $p<0,0001$) у групі активного способу життя. Щодо сукупної мікроциркуляторної кінцевої точки нефропатії, ретинопатії та нейропатії результати не відрізнялись значно між групами, але для учасників, у яких не розвинувся цукровий діабет протягом DPP/DPPOS поширеність мікросудинних ускладнень була на 28% нижчою, ніж у тих, у кого розвинувся діабет (коефіцієнт ризику 0,72, 95% ДІ 0,63-0,83; $p<0,0001$). Немає жодних порівняльних даних щодо впливу метформіну на макросудинні ускладнення у пацієнтів із ПТГ та/або ПГН та/або підвищеним HbA1c.

Опубліковані фактори ризику діабету 2 типу включають: монголоїдне чи негроїдне походження, вік понад 40 років, дисліпідемія, гіпертензія, ожиріння чи надмірна маса тіла, вік, родинний анамнез (1 ступінь сімейної спорідненості із хворим на цукровий діабет, гестаційний цукровий діабет в анамнезі, та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Лікування цукрового діабету 2 типу.

Проспективне рандомізоване (UKPDS) дослідження встановило перевагу поглибленого контролю рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з надмірною масою тіла, що отримували метформіну гідрохлорид негайного вивільнення як терапію першої лінії ряду після того, як дієта виявилась недієвою. Аналіз результатів хворих з надмірною масою тіла, які отримували метформіну гідрохлорид після того, як дієта виявилась недієвою, показав:

- значне зниження абсолютного ризику будь-якого ускладнення, пов'язаного з цукровим діабетом, в групі метформіну гідрохлориду (29,8 випадку/1000 пацієнто-років) порівняно з групою пацієнтів на дієті (43,3 випадку/1000 пацієнто-років), $p=0,0023$, та порівняно з групами комбінованої терапії із сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном (40,1 випадку/1000 пацієнто-років), $p=0,0034$.

- значне зниження абсолютного ризику пов'язаної з діабетом смертності: метформін гідрохлорид 7,5 випадку/1000 пацієнто-років, лише дієта - 12,7 випадку/1000 пацієнто-років, $p=0,017$;

- значне зниження абсолютного ризику загальної смертності: у групі метформіну гідрохлориду 13,5 випадку/1000 пацієнто-років у порівнянні з 20,6 випадків/1000 пацієнто-років ($p=0,011$), у групі пацієнтів на дієті, та порівняно у групі комбінованої терапії із сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном; 18,9 випадків/1000 пацієнто-років ($p=0,021$);

- значне зниження абсолютного ризику інфаркту міокарда: метформін гідрохлорид 11 випадків/1000 пацієнто-років, лише дієта - 18 випадків/1000 пацієнто-років ($p=0,01$)

Для метформіну гідрохлориду, що застосовується як терапія другого ряду, у комбінації з сульфонілсечовиною, перевага щодо клінічних результатів не була показана.

При діабеті 1 типу комбінація метформіну гідрохлориду та інсуліну використовувалась у окремих пацієнтів, але клінічна перевага цієї комбінації не була офіційно встановлена.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після перорального застосування 1 таблетки Глюкофаж XR 1000 мг пацієнтами після прийому

їжі та натще максимальна плазмова концентрація становить 1214 нг/мл і досягається в середньому 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 у порівнянні з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду із негайним вивільненням, зівставні.

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 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.

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.

· Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною вагою та з ПТГ* та/або ПГН* та/або підвищеним рівнем HbA1C, які мають:

- високий ризик розвитку явного (маніфестного) цукрового діабету 2 типу (див. розділ «Фармакодинаміка»);

- прогресуючі порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію активного способу життя на протязі від 3 до 6 місяців.

Лікування препаратом Глюкофаж XR повинно бути засноване на оцінці ризику, що включає відповідні заходи контролю глікемії та свідчення високого ризику з боку серцево-судинної системи.

Паралельно з початком застосування метформіну потрібно продовжувати зміни способу життя, за винятком тих випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін з медичних причин.

*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.

· Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.

Глюкофаж XR можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

· Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Стимуляція овуляції для підтримки зачаття у жінок з СПКЯ. Глюкофаж XR можна застосовувати як монотерапію або в поєднанні з іншими методами лікування.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;

- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);

- діабетична прекома;

- ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв);

- 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. Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження і поновлювати не раніше ніж через 48 годин після дослідження і лише після повторної оцінки та отримання нормального результату функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Комбінації, що слід застосовувати з обережністю. Деякі лікарські засоби, наприклад, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або їх застосування в комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

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 препарату Глюкофаж XR.

Транспортери органічних катіонів (ОСТ)

Метформін є субстратом обох транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Супутнє застосування метформіну з:

- інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність метформіну;
- індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;

- інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може знизити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;

- інгібіторами обох ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується виявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок, оскільки концентрації метформіну в плазмі крові можуть зрости. При необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Особливості застосування.

Лактоацидоз.

Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому погіршенні функції нирок, серцево-легеневому захворюванні або сепсисі. При гострому погіршенні функції нирок відбувається накопичення метформіну, що збільшує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильної діареї або блювання, гарячки або зменшення вживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою.

Якщо пацієнт отримує метформін, слід з обережністю розпочинати лікування засобами, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад, гіпотензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне вживання алкоголю, печінкову недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, що доглядають за ними, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астенія та гіпотермія, надалі можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження рН крові (< 7,35), підвищення сироваткової концентрації лактату (> 5 ммоль/л) і збільшення аніонного проміжку та співвідношення лактат/піруват.

Пацієнти зі встановленими або підозрюваними мітохондріальними захворюваннями

Пацієнтам зі встановленими мітохондріальними захворюваннями, такими як мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом та інсультподібними епізодами (синдром MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and stroke-like episodes)) та мітохондріальний успадкований діабет і глухота (Maternal inherited diabetes and deafness (MIDD)), застосування метформіну не рекомендується через ризик загострення лактоацидозу

та неврологічних ускладнень, що можуть призвести до погіршення перебігу захворювання.

У разі якщо після застосування метформіну виникають ознаки і симптоми, що свідчать про синдром MELAS або про MIDD, лікування метформіном слід негайно припинити та провести швидку діагностичну оцінку.

Ниркова недостатність.

ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно після його завершення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування метформіну протипоказане пацієнтам з ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово припинене за наявності захворювань, що змінюють ниркову функцію (див. розділ «Протипоказання»).

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»).

Пацієнти літнього віку.

Через обмежені дані щодо терапевтичної ефективності зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку у пацієнтів віком від 75 років, таким пацієнтам призначення метформіну не рекомендоване.

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби.

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження і поновлювати не раніше ніж через 48 годин після дослідження і лише після повторної оцінки та отримання нормального результату функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання.

Необхідно припинити застосування метформіну під час хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, і поновлювати не раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування і лише після оцінки та отримання нормального результату функції нирок.

Інші запобіжні 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.

Метформін може знижувати рівень вітаміну B₁₂ у сироватці крові. Ризик низького рівня вітаміну B₁₂ зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у разі наявності у

пацієнта факторів ризику, які, як відомо, спричиняють дефіцит вітаміну В₁₂. У разі підозри на дефіцит вітаміну В₁₂ (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну В₁₂ у сироватці крові. Пацієнтам з факторами ризику дефіциту вітаміну В₁₂ може бути потрібний моніторинг рівня вітаміну В₁₂. Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки вона переноситься і не є протипоказана, а відповідне корекційне лікування дефіциту вітаміну В₁₂ надається відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

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.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одиницю дозування, тобто вважається таким, що «не містить натрію».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Неконтрольована гіперглікемія у преконцепційний період та під час вагітності пов'язана з підвищеним ризиком вроджених аномалій, втрати вагітності, гіпертонії, спричиненої вагітністю, прееклампсії та перинатальної смертності. Важливо підтримувати рівень глюкози в крові якомога ближче до нормального протягом всієї вагітності, щоб знизити ризик несприятливих наслідків гіперглікемії для матері та її дитини.

Метформін проникає через плаценту у кількостях, які можуть бути такими ж високими, як концентрації у матері.

Велика кількість даних про вагітних жінок (більше 1000 результатів впливу) з когортного дослідження на основі реєстрів та опублікованих результатів метааналізів і клінічних досліджень вказує на відсутність підвищеного ризику вроджених аномалій або токсичності для плода/новонародженого внаслідок впливу метформіну у периконцепційний період та/або під час вагітності.

Є деякі непідтверджені дані про довгостроковий вплив метформіну на вагу дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу. Схоже, що метформін не впливає на руховий та соціальний розвиток дітей віком до 4 років, які зазнали внутрішньоутробного впливу, хоча дані щодо довгострокових наслідків обмежені.

У разі клінічної необхідності застосування метформіну під час вагітності та у преконцепційний період можливе як доповнення або як альтернатива інсуліну.

Жінки репродуктивного віку. У жінок, які не перебувають в менопаузі, лікування препаратом Глюкофаж XR може призвести до овуляції у жінок з ановуляторним циклом, що може призвести до небажаної вагітності.

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.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ \geq 90 мл/хв).

Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу.

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

- Лікування слід починати з однієї таблетки препарату Глюкофаж XR 500 мг 1 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 (значення ОГТТ (оральний глюкозотолерантний тест) і/або вмісту глюкози в плазмі крові натще та/або HbA1c повинні бути в нормі). Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза препарату Глюкофаж XR 1000 мг становить 2 таблетки (2000 мг) під час прийому їжі ввечері.

- Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус (значення ОГТТ (оральний глюкозотолерантний тест) і/або вмісту глюкози в плазмі крові натще, і/або HbA1c), а також фактори ризику для прийняття рішення щодо необхідності продовження, зміни чи припинення лікування.

- Також необхідно проводити повторну оцінку лікування, якщо пацієнт згодом впроваджує покращення харчування і/або фізичні навантаження або якщо зміни стану здоров'я пацієнта дозволяють змінити спосіб життя.

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 препарату Глюкофаж 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, 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 препарату Глюкофаж 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.

Стимуляція овуляції для підтримки зачаття у жінок із СПКЯ

Звичайна доза становить 1500–2000 мг один раз на добу. Повільне збільшення дози може покращити переносимість препарату з боку шлунково-кишкового тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг один раз на добу під час вечірнього прийому їжі. Слід застосовувати Глюкофаж XR протягом щонайменше 6 місяців.

Рішення про продовження терапії після зачаття та під час вагітності необхідно приймати клінічно в індивідуальному порядку, враховуючи потреби пацієнта та оцінку потенційних ризиків і переваг.

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»).

Перевага зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку не була встановлена у пацієнтів віком від 75 років та старше (див. розділ «Фармакодинаміка»), тому таким пацієнтам не рекомендоване призначення метформіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність.

ШКФ слід оцінювати до початку лікування лікарськими засобами, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та у пацієнтів літнього віку слід проводити ретельний контроль функції нирок якомога частіше, наприклад кожні 3-6 місяців.

ШКФ (мл/хв)	Загальна максимальна добова доза	Додаткові рекомендації
60-89	2000 мг	У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози.
45-59	2000 мг	Слід проаналізувати фактори, які можуть збільшувати ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»), до початку лікування метформіном.
30-44	1000 мг	Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.
< 30	-	Застосування метформіну протипоказане.

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 препаратом Глюкофаж 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.

Часто: зниження рівня/дефіцит вітаміну B₁₂ (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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: окремі повідомлення щодо порушення показників функції печінки або гепатитів, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

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

Повідомлення про небажані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності.

4 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 Хелскеа КГаА, Німеччина/Merck Healthcare KGaA, Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його 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.