

Состав

действующее вещество: metformin hydrochloride;

1 таблетка, покрытая оболочкой 1000 мг содержит 1000 мг метформина гидрохлорида, который соответствует 780 мг метформина;

вспомогательные вещества: повидон К 30, магния стеарат;

пленочная оболочка для таблеток по 1000 мг: опадрай клиа (гипромеллоза, макрогол 400, макрогол 8000).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 1000 мг: таблетки овальной формы с чертой, белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, с чертой с обеих сторон и гравировкой «1000» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм.

Противодиабетические препараты. Пероральные гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТХ А10В А02.

Фармакодинамика

Метформин - бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта, опосредованного этим механизмом.

Метформин действует тремя путями:

- приводит к снижению выработки глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформина гидрохлорид стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазы. Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Фармакодинамические эффекты.

Клинические исследования показали, что основным действием метформина, кроме гипогликемического, является стабилизация или незначительная потеря массы тела.

Независимо от своего действия на уровень глюкозы в крови, таблетки метформина с немедленным высвобождением проявляют положительный эффект на метаболизм липидов. Этот эффект был доказан при применении терапевтических дозировок в контролируемых средне- или долгосрочных клинических исследованиях: таблетки метформина с немедленным высвобождением снижают содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. В ходе клинических исследований при применении метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

Фармакокинетика

Всасывание.

После приема метформина время достижения максимальной концентрации (C_{max}) составляет около 2,5 часа (t_{max}). Биодоступность метформина в форме таблеток 500 мг или 800 мг составляет примерно 50-60% у здоровых добровольцев. После приема внутрь фракция выводится с калом, что составляет 20-30%.

После приема внутрь абсорбция метформина является насыщаемой и неполной.

Предполагается, что поглощение метформина является нелинейным. При применении метформина в рекомендованных дозах и режимах дозирования стабильная концентрация в плазме крови достигается в течение 24-48 часов и составляет менее 1 мкг / мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальные уровни метформина в плазме крови (C_{max}) не превышали 5 мкг / мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и несколько замедляется.

После приема внутрь в дозе 850 мг наблюдалось снижение максимальной концентрации в плазме крови на 40%, уменьшение AUC - на 25% и увеличение на 35 минут времени достижения максимальной концентрации в плазме крови. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

Распределение.

Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, тогда как время достижения примерно одинаков. Эритроциты, скорее всего, представляют собой вторичный компартмент распределения метформина. Средний объем распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63-276 мл.

Метаболизм.

Метформин выводится в неизмененном виде с мочой. Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение.

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл / мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема период полувыведения составляет примерно 6,5 часа.

При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

Особые группы пациентов.

Почечная недостаточность.

Имеются ограниченные данные у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности, поэтому невозможно точно оценить системную экспозицию метформина в этой группе пациентов по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому необходима корректировка дозы согласно клинической эффективности / переносимости (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Дети.

В результате проведения исследования однократной дозы 500 мг метформина гидрохлорида фармакокинетический профиль у пациентов педиатрической популяции был аналогичен таковому у здоровых взрослых.

Данные по применению многократных доз ограничены одним исследованием.

После повторного введения 500 мг метформина дважды в сутки в течение 7 дней у пациентов педиатрической популяции максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) и системная экспозиция (AUC_{0-t}) снижались примерно на 33% и 40% соответственно по сравнению с таковыми у взрослых пациентов с сахарным диабетом, которые получают повторные дозы 500 мг два раза в день в течение 14 дней.

Поскольку доза титруется индивидуально на основе гликемического контроля, вышеупомянутая информация имеет ограниченное клиническое значение.

Показания

Сахарный диабет 2 типа при неэффективности диетотерапии и режима физических нагрузок, особенно у больных с избыточной массой тела:

- в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином для лечения взрослых;
- в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии с инсулином для лечения детей в возрасте от 10 лет и подростков.

Для уменьшения осложнений сахарного диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела как препарат первой линии при неэффективности диетотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая кома;
- почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл / мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни) декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Комбинации, которые не рекомендуется применять.

Алкоголь. Алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактатацидоза, особенно в случаях голодания или соблюдении низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Пациентам применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после повторной оценки и получения нормального результата функции почек (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Комбинации, следует применять с осторожностью. Некоторые лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики, могут негативно повлиять на функцию почек, может увеличить риск возникновения лактоацидоза. В начале лечения вышеуказанными лекарственными средствами или их применение в комбинации с метформином необходимо осуществлять тщательный контроль функции почек.

Лекарственные средства, оказывающие гипергликемизирующее действие (ГКС системного и местного действия, симпатомиметики).

Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу препарата Глюкофаж XR.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих транспортеров ОСТ1 и ОСТ2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (такими как верапамил) может уменьшить эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (такими как рифампицин) может увеличить желудочно-кишечное всасывание и эффективность метформина;
- ингибиторами ОСТ2 (такими как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить почечный клиренс метформина с последующим увеличением концентрации метформина в плазме крови

- ингибиторами обеих ОСТ1 и ОСТ2 (такими как кризотиниб, олапариб) может повлиять на эффективность и почечный клиренс метформина.

Поэтому рекомендуется проявлять особую осторожность при одновременном применении этих препаратов с метформином, особенно у пациентов с нарушением функции почек, поскольку концентрации метформина в плазме крови могут возрасти. При необходимости следует взвесить возможность корректировки дозы метформина, поскольку ингибиторы / индукторы ОСТ могут повлиять на эффективность метформина.

Особенности применения

Лактоацидоз.

Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением, чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит накопление метформина, что увеличивает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильной диареи или рвоты, лихорадки или уменьшения употребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

Если пациент получает метформин, следует с осторожностью начинать лечение средствами, которые могут остро ухудшить функцию почек (например, гипотензивными препаратами, мочегонными средствами и НПВП). Другие факторы риска возникновения лактоацидоза включают чрезмерное употребление алкоголя, печеночную недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременное применение лекарственных средств, которые могут привести к лактатацидозу (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты и / или лица, ухаживающие за ними, должны быть проинформированы о риске развития лактатацидоза. Характерными признаками лактатацидоза является ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-

либо симптомов возникновения лактатацидоза пациент должен прекратить применение метформина и немедленно обратиться к врачу.

Диагностические результаты лабораторных исследований - снижение рН крови ($<7,35$), повышение концентрации в сыворотке крови лактата (> 5 ммоль / л) и увеличение анионного промежутка и соотношение лактат / пируват.

Почечная недостаточность.

СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно после его завершения (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Применение метформина противопоказано пациентам с СКФ <30 мл / мин и должно быть временно приостановлено при наличии заболеваний, меняют почечную функцию (см. Раздел «Противопоказания»).

Сердечная функция.

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять при регулярном мониторинге сердечной и почечной функции. Метформин противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью (см. Раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста.

Из-за ограниченных данных по терапевтической эффективности снижения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала у пациентов в возрасте от 75 лет, таким пациентам назначения метформина не рекомендуется.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контраст-индуцированную нефропатию, что приводит к накоплению метформина и увеличение риска развития лактоацидоза. Пациентам применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и возобновлять не

ранее, чем через 48 часов после исследования и только после повторной оценки и получения нормального результата функции почек (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Хирургические вмешательства.

Необходимо прекратить применение метформина во время хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или эпидуральной анестезией и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только после оценки, получения нормального результата функции почек.

Дети. До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2 типа. По результатам однолетних контролируемых клинических исследований не выявлено влияния метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных относительно действия метформина на рост и половое созревание при более длительном применении метформина, поэтому рекомендуется внимательное наблюдение за этими параметрами у детей, которые лечатся метформином, особенно в период полового созревания.

Дети в возрасте от 10 до 12 лет. По результатам контролируемых клинических исследований с участием 15 детей в возрасте от 10 до 12 лет эффективность и безопасность применения метформина для этой группы пациентов не отличались от таковой для детей старшего возраста и подростков. Препарат следует назначать с осторожностью детям в возрасте от 10 до 12 лет.

Другие меры предосторожности. Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерный прием углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена у пациентов.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Монотерапия метформином не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, поскольку препарат не вызывает гипогликемии. Однако следует быть осторожным при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин или меглитиниды) из-за риска развития гипогликемии.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность.

Неконтролируемый диабет во время беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Есть ограниченные данные применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности рекомендуется не применять метформин для лечения нарушений гликемического контроля или диабета. Для лечения диабета рекомендуется применять инсулин для поддержания уровня глюкозы крови максимально приближенным к нормальному, для уменьшения риска развития пороков плода.

Кормление грудью.

Метформин выводится в грудное молоко, но у новорожденных / младенцев, находившихся на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных о безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии метформином. Решение о прекращении кормления грудью необходимо принимать с учетом преимуществ грудного кормления и потенциального риска побочных эффектов для ребенка.

Фертильность.

Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг / кг / сутки, что почти в 3 раза превышало максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

Способ применения и дозы

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ $\geq$ 90 мл / мин).

Монотерапия или комбинированная терапия с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг (Глюкофаж®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг или 850 мг) 2-3 раза в сутки во время или после приема пищи.

Через 10-15 дней дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

При лечении высокими дозами (2000-3000 мг в сутки) возможно замещение каждых 2-х таблеток препарата Глюкофаж®, 500 мг на 1 таблетку препарата Глюкофаж®, 1000 мг.

Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки в 3 приема.

В случае перехода с другого противодиабетического средства необходимо прекратить прием этого средства и назначить метформин, как указано выше.

Комбинированная терапия с инсулином.

Для достижения лучшего контроля за уровнем глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг метформина гидрохлорида 2-3 раза в сутки, тогда как дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста возможно снижение функции почек, поэтому дозу метформина необходимо подбирать на основе оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно (см. Раздел «Особенности применения»).

Почечная недостаточность. СКФ следует оценивать до начала лечения лекарственными средствами, содержащими метформин и во время лечения по крайней мере ежегодно. Пациентам с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста следует проводить тщательный мониторинг функции почек можно чаще, например каждые 3-6 месяцев.

ШКФ (мл/мин)	Общая максимальная суточная доза	Дополнительные рекомендации
60-89	2000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.
45-59	2000 мг	Следует проанализировать факторы, которые увеличивают риск развития лактоацидоза (см. «Особенности применения»), до начала лечения метформином.
30-44	1000 мг	
		Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.

< 30	-	Применение метформина противопоказано.
------	---	--

Дети

Монотерапия или комбинированная терапия с инсулином.

Препарат Глюкофаж® применяют детям в возрасте от 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Глюкофаж® 1 раз в сутки во время или после приема пищи.

Через 10-15 дней дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза составляет 2000 мг в сутки в 2-3 приема.

Передозировка

При применении препарата в дозе 85 г развитие гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут привести к возникновению лактатацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием. В случае развития лактатацидоза лечения, Глюкофаж XR необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. Самым эффективным мероприятием для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Побочные реакции

Частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для предупреждения возникновения указанных побочных явлений рекомендуется медленное увеличение дозировки и применения суточной дозы в 2-3 приема.

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям:

очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($> 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

В каждом системно-органном классе побочные реакции указано в порядке убывания их клинического значения.

Нарушение обмена веществ.

Очень редко: лактоацидоз (см. Раздел «Особенности применения»).

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина В12, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови.

Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза В12, если у пациента имеется мегалобластная анемия.

Со стороны нервной системы.

Часто: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы.

Очень часто: нарушения со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и в большинстве случаев спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительной системы рекомендуется медленное увеличение дозировки и суточная доза препарата в 2-3 приема во время или после приема пищи.

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

Очень редко: нарушение показателей функции печени или гепатиты, полностью исчезают после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Очень редко кожные реакции, включающие эритема, зуд, крапивницу.

Дети.

В опубликованных и постмаркетинговых данных и контролируемых клинических исследованиях в ограниченной педиатрической популяции в возрасте 10-16 лет, которая получала метформин в течение 1 года, сообщения о побочных эффектах у детей были схожими по характеру и тяжести с проявлениями, которые отмечались у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных побочных реакциях

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях. Это позволяет осуществлять непрерывный мониторинг соотношения польза / риск, связанного с применением лекарственного средства. Медицинским работникам необходимо сообщать о любых побочных реакциях с помощью национальной системы отчетности.

Срок годности

Таблетки, покрытые оболочкой 1000 мг - 3 года.

Условия хранения

Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте!

Упаковка

По 15 таблеток в блистере; по 2 или по 4 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Мерк Санте, Франция/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Испания/Merck, SL, Spain.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Промзона Мерк, 08100 Моллет дель Валлес (Барселона), Испания/Poligon Merck, 08100 Mollet del Valles (Barcelona), Spain.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).