

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

ГЛЮКОФАЖ®

**СОГЛАСОВАНО**МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

от «20», 09 2019 г. № 1133

КЛС № 8 от «29», 08 2019 г.

**Торговое название:** Глюкофаж®**МНН:** Метформин**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

**Ядро:***Активный ингредиент:* метформина гидрохлорид – 500/850/1000 мг;*Вспомогательные ингредиенты:* повидон К30 20/34/40 мг, магния стеарат 5,0/8,5/10,0 мг.**Пленочная оболочка:**

Дозировка 500 мг и 850 мг: гипромеллоза К100М 4,0/6,8 мг.

Дозировка 1000 мг: опадрай чистый 21 мг (гипромеллоза К100М 90,90 %, макрогол 400 4,550 %, макрогол 8000 4,550 %).

**Описание***Дозировка 500 мг, 850 мг:*

Белые, круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

На поперечном разрезе – однородная белая масса.

*Дозировка 1000 мг:*

Белые, овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской с обеих сторон и гравировкой «1000» с одной стороны.

На поперечном разрезе – однородная белая масса.

**Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения сахарного диабета. Средства для снижения уровня глюкозы в крови, кроме инсулина.

**АТХ:** A10BA02**Фармакотерапевтические свойства****Фармакодинамика**

Глюкофаж® снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. В отличие от производных сульфонилмочевины, не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы.

Кроме того, оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

На фоне приема метформина масса тела пациента либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

### Фармакокинетика

После приема внутрь метформин абсорбируется из желудочно-кишечного тракта достаточно быстро. Абсолютная биодоступность составляет 50-60%. Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) (примерно 5 мкг/мл) в плазме достигается через 2,5 ч. При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и задерживается. Метформин быстро распределяется в ткани, практически не связывается с белками плазмы. Подвергается метаболизму в очень слабой степени и выводится почками. Клиренс метформина у здоровых пациентов составляет 400 мл/мин (в 4 раза больше, чем клиренс креатинина), что свидетельствует о наличии активной канальцевой секреции. Период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часов. При почечной недостаточности он возрастает, появляется риск кумуляции препарата.

### Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:

- у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или с инсулином;
- у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.

Уменьшение выраженности осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа и избыточной массой тела как препарат первой линии при неэффективности диетотерапии.

### Противопоказания

- повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
- острый метаболический ацидоз любого типа (например лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая кома;
- почечная недостаточность тяжелой степени ( $СКФ < 30$  мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- состояние (в особенности острое заболевание или хроническое заболевание в стадии обострения), которое может приводить к развитию тканевой гипоксии, в том числе, нестабильная застойная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»);
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм;
- беременность;
- лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сутки).

### С осторожностью

Применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; в период грудного вскармливания.

**Применение во время беременности и в период грудного вскармливания.**  
Декомпенсированный сахарный диабет во время беременности связан с повышенным риском возникновения врожденных пороков и перинатальной смертности. Ограниченное количество данных свидетельствует о том, что прием метформина у беременных женщин не увеличивает риск развития врожденных пороков у детей.

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия. Необходимо поддерживать содержание глюкозы в плазме крови на уровне, наиболее близком к норме, для снижения риска возникновения пороков развития плода.

Метформин выводится с грудным молоком. Побочные эффекты у новорожденных при грудном вскармливании на фоне приема метформина не наблюдались. Однако в связи с ограниченным количеством данных, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано. Решение о прекращении кормления грудью должно быть принято с учетом пользы от грудного вскармливания и потенциального риска возникновения побочных эффектов у ребенка.

### **Способ применения и дозы**

Применяют внутрь.

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

*Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами:*

- обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи.
- максимальная доза составляет 3000 мг/сутки, разделенная на три приема.
- через 10–15 дней рекомендуется коррекция дозы препарата в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы может способствовать уменьшению побочных эффектов со стороны ЖКТ.
- пациенты, принимающие метформин в дозах 2000-3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием препарата Глюкофаж® 1000 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг/сутки, разделенная на 3 приема.

В случае планирования перехода с приема другого гипогликемического средства: необходимо прекратить прием другого средства и начать прием препарата Глюкофаж® в дозе, указанной выше.

*Комбинация с инсулином:* для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Глюкофаж® составляет 500 мг или 850 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании концентрации глюкозы в крови.

*Дети и подростки:* у детей с 10-летнего возраста Глюкофаж® может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней дозу необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема.

*Пациенты пожилого возраста:* из-за возможного снижения функции почек дозу метформина необходимо подбирать под регулярным контролем показателей функции почек (определять концентрацию креатинина в сыворотке крови не менее 2-4 раз в год).

*Почечная недостаточность:* СКФ следует оценивать до начала лечения препаратами, содержащими метформин, а затем минимум раз в год. У пациентов с повышенным риском дальнейшего развития нарушения функции почек и у пожилых людей следует чаще контролировать функцию почек, например, каждые 3–6 месяцев.

СКФ (мл/мин)	Максимальная суточная доза (делится на 2-3 ежедневные дозы)	Дополнительные сведения
60-89	3000 мг	В связи со снижением функции почек следует рассмотреть снижение дозы.
45-59	2000 мг	Перед началом приема метформина следует изучить факторы, которые могут повысить риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особые указания»). Начальная доза составляет половину максимальной суточной дозы.
30-44	1000 мг	
<30	-	Метформин противопоказан.

Продолжительность лечения

Глюкофаж® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

**Побочное действие**

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

Очень частые:  $\geq 1/10$

Частые:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Нечастые:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Редкие:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$

Очень редкие:  $< 1/10\ 000$

Побочное действие представлено в порядке снижения значимости.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

очень редко: лактоацидоз (см. «Особые указания»).

При длительном приеме метформина может наблюдаться снижение всасывания витамина В<sub>12</sub>. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: нарушение вкуса.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита.

Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза в день во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может снизить проявление побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень редко: кожные реакции, такие как эритема, зуд, сыпь.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

очень редко: нарушение показателей функции печени и гепатит; после отмены метформина эти нежелательные явления полностью исчезают.

Опубликованные данные, постмаркетинговые данные, а так же контролируемые клинические исследования в ограниченной детской популяции в возрастной группе 10-16 лет показывают, что побочные эффекты у детей по характеру и тяжести схожи с таковыми у взрослых пациентов.

**Передозировка**

При применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительная передозировка или сопряженные



в почечных канальцах, конкурируют с метформином за канальцевые транспортные системы и могут приводить к увеличению его  $C_{max}$ .

#### *Транспортеры органических катионов (ТОК)*

Метформин является субстратом как ТОК1, так и ТОК2.

Одновременное назначение метформина с такими препаратами, как:

- ингибиторы ТОК1 (верапамил), могут привести к снижению его эффективности.
- индукторы ТОК1 (рифампицин), могут повысить всасывание метформина в ЖКТ и его эффективность.
- ингибиторы ТОК2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол), могут снизить выведение метформина почками и, таким образом, повысить его концентрацию в плазме.
- ингибиторы ТОК1 и ТОК2 (такие как кризотиниб, олапариб) могут менять эффективность и выведение метформина почками.

Поэтому рекомендуется проявлять осторожность, особенно у пациентов с нарушением функции почек, при назначении этих препаратов с метформином, поскольку концентрация метформина в плазме может увеличиваться. При необходимости может рассматриваться корректировка дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ТОК способны изменить эффективность метформина.

### **Особые указания**

#### *Лактоацидоз*

Лактоацидоз – очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, кардиореспираторном заболевании или при сепсисе. Накопление метформина возникает при остром ухудшении функции почек и повышает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (тяжелая диарея или рвота, лихорадка или снижение потребления жидкости) применение метформина следует временно прекратить, рекомендуется связаться с врачом.

Пациентам, принимающим метформин, следует с осторожностью начинать прием лекарственных препаратов, способных резко ухудшить функцию почек (например, гипотензивные, диуретики и НПВС). Другие факторы риска возникновения лактоацидоза: чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут вызвать лактоацидоз (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

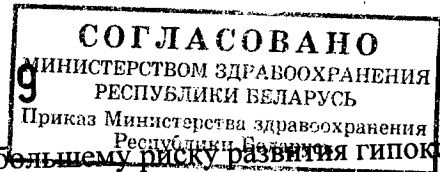
Пациенты и (или) лица, осуществляющие уход, должны быть информированы о риске развития лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными судорогами, астенией и гипотермией с последующим развитием комы. В случае развития подозрительных симптомов, пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу. При лабораторном обследовании выявляется снижение pH крови (< 7,35), повышение уровня лактата в плазме более (> 5 ммоль/л), повышение анионной разницы и соотношения лактат/пируват.

#### *Хирургические операции*

Прием метформина следует прекратить во время проведения операции под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Терапия может быть возобновлена не ранее, чем через 48 часов после операции или возобновления перорального питания и при условии оценки и признания стабильной функции почек.

#### *Функция почек*

СКФ следует оценивать до начала лечения, а затем регулярно (см. раздел «Способ применения и дозы»). Метформин противопоказан пациентам с СКФ < 30 мл/мин, его прием должен быть временно прекращен при наличии состояний, влияющих на функцию



почек (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Функция сердца*

Пациенты с сердечной недостаточностью подвержены ~~большому риску развития гипоксии~~ и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин может использоваться только при условии регулярного мониторинга функции сердца и почек. Пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью лечение метформином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Применение йодсодержащих контрастных веществ*

Внутривенное введение йодсодержащих контрастных препаратов может привести к контраст-индуцированной нефропатии, которая может привести к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Метформин следует отменить до или во время процедуры визуализации и не возобновлять прием минимум 48 часов после процедуры, при условии, что функция почек была оценена повторно и признана стабильной, см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

#### *Дети и подростки*

Диагноз сахарного диабета 2 типа должен быть подтвержден до начала лечения метформином.

В ходе клинических исследований продолжительностью 1 год было показано, что метформин не влияет на рост и половое созревание. Однако, в виду отсутствия долгосрочных данных, рекомендован тщательный контроль последующего влияния метформина на эти параметры у детей, особенно в период полового созревания. Наиболее тщательный контроль необходим детям в возрасте 10-12 лет.

#### *Другие меры предосторожности:*

- пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сутки).
- рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.
- метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, репаглинидом и др.).

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Монотерапия препаратом Глюкофаж® не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Тем не менее, следует предостеречь пациентов о риске гипогликемии при применении метформина в сочетании с другими гипогликемическими препаратами (производные сульфонилмочевины, инсулин, репаглинид и др.).

#### **Форма выпуска**

##### Таблетки покрытые пленочной оболочкой 500 мг:

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 3 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку;

По 15 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку;

По 20 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 3 или 5 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

##### Таблетки покрытые пленочной оболочкой 850 мг:

По 15 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 2 блистера вместе с

4780 - 2019



инструкцией по применению помещают в картонную пачку;  
По 20 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 3  
инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Таблетки покрытые пленочной оболочкой 1000 мг:**

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 3, 5, 6 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку;  
По 15 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 2, 3 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.  
По 20 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги, по 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

Дозировки 500 мг и 850 мг: 5 лет.  
Дозировка 1000 мг: 3 года.  
Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Производитель/Владелец регистрационного удостоверения**

Мерк Сантэ с.а.с., Франция

Merck Sante s.a.s., France

*Юридический адрес:*

37, рю Сен Ромен - 69008 Лион, Франция

37, rue Saint Romain - 69008 Lyon, France

*Адрес производственной площадки:*

Сентр де продуксьон Семуа, 2 рю дю Прессуар Вер - 45400 Семуа, Франция

Centre de production Semoy, 2 rue du Pressoir Vert - 45400 Semoy, France

**Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара) на территории Республики Беларусь, Азербайджан, Армении,**

**Грузии:**

*Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG»*

*Республика Беларусь, 220062, г. Минск, пр-т Победителей, 104-20*

*тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90, факс + 375 (17) 319-91-40*

*e-mail: Safety BY@acino.swiss*

**Адрес организации, принимающей претензии от потребителей по качеству продукции (товара) на территории Республик Таджикистан, Туркменистан:**

*ТОО "Ацино Каз"*

*Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина, 136А*

*Тел. +8 (727) 291 61 51*

*Адрес эл. почты: PV-KAZ@acino.swiss*