

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевти-
калық бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2023 жылғы «11» сәуір
№ N062397 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Саудалық атауы
Глюкофаж® XR

Халықаралық патенттелмеген атауы
Метформин

Дәрілік түрі, дозалануы
Босап шығуы ұзаққа созылатын 500 мг таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Диабет кезінде қолданылатын дәрілік препараттар. Қандағы глюкоза деңгейін төмендететін препараттар, инсулиндерді қоспағанда. Бигуанидтер. Метформин.
АТХ коды А10ВА02

Қолданылуы

- Салмағы шамадан тыс, глюкозаға толеранттылығы бұзылған және/немесе ашқарында гликемиясы бұзылған, және/немесе гликиденген гемоглобин деңгейі жоғарылаған мына ересек пациенттерде 2 типті қант диабетінің қаупін төмендетуге және кейінге қалдыру жүргізуге:
 - 2 типті қант диабеті дамуының жоғары қаупі бар
 - 3-6 ай бойы өмір салтын белсенді өзгеруіне қарамастан, 2 типті қант диабеті үдеген
- Ересек пациенттерде, әсіресе салмағы шамадан тыс, диетамен емдеу және дене жүктемелері тиісінше гликемиялық бақылауға әкелмейтін пациенттерде 2 типті қант диабетін емдеу үшін.
Глюкофаж® XR монотерапия түрінде немесе диабетке қарсы басқа оральді дәрілермен немесе инсулинмен біріктіріліп қолданылуы мүмкін.

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі
Қолдануға болмайтын жағдайлар

- метформинге немесе кез келген қосымша затқа жоғары сезімталдық

- метаболизмдік ацидоздың кез келген түрі (лактоацидоз, диабеттік кетоацидоз)
- диабеттік прекома
- бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (ШСЖ < 30 мл/мин)-
- бүйрек функциясының бұзылуына әкелуі мүмкін жедел жағдайлар: дегидратация, ауыр инфекция, шок
- тіндердің гипоксиясымен қатар жүретін жедел немесе созылмалы аурулар: жүрек функциясының декомпенсацияланған жеткіліксіздігі, тыныс алу функциясының жеткіліксіздігі, жақын арада бастан кешірген миокард инфарктісі, шок
- бауыр функциясының жеткіліксіздігі
- алкогольмен қатты улану, маскүнемдік

Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары

Қатысты емес

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

Алкоголь: алкогольмен улану кезінде, әсіресе ашыққан немесе жеткіліксіз тамақтанған жағдайда және бауыр функциясының жеткіліксіздігі жағдайында лактатацидоздың даму қаупі күшейеді.

Құрамында йод бар контрастылы заттар:

Метформин қолдануды құрамында йод бар контрастылы дәрілерді қолдануға зерттеулер жүргізгенге дейін немесе жүргізу кезінде тоқтату керек және зерттеуден кейін кем дегенде 48 сағат өткен соң ғана және тек бүйрек функциясы қайталап талданғаннан кейін және соңынан нашарламайтыны анықталған соң ғана қайта жаңғырту қажет.

Сақтықты қажет ететін біріктірілімдер

ЦОГ-2 тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының блокаторлары, диуретиктер, әсіресе ілмектік диуретиктерді қоса, ҚҚСД сияқты кейбір дәрілік заттар, бүйрек функциясына олардың потенциалды теріс әсер етуі салдарынан, лактатацидоздың туындау қаупін арттыруы мүмкін. Мұндай препараттарды метформинмен бір мезгілде тағайындағанда бүйрек функциясына мұқият мониторинг қажет.

Гипергликемиялық әсер ету тән дәрілік препараттар (глюкокортикоидтар (жүйелі және жергілікті әсер ететін) және симпомиметиктер): қандағы глюкозаны, әсіресе емнің басында, жиірек анықтау талап етілуі мүмкін. Қажет болғанда, метформин дозасын тиісті дәрілік препараттармен соңғысын тоқтатқанға дейін түзету керек.

Органикалық катионды тасымалдаушылар (ОКТ)

Метформин ОКТ1 және ОКТ2 тасымалдаушылардың екеуі үшін де субстрат болып табылады.

Метформинді мыналармен бірге қолдану:

- ОКТ1 (верапамил) тежегіштерімен – метформиннің тиімділігі төмендеуі мүмкін;

- ОКТ 1 индукторлары (рифампицин) – АІЖ-ден сіңірілуі және метформиннің тиімділігі жоғарылауы мүмкін;
- ОКТ 2 тежегіштері (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, ваннетамиб, изавуконазол) метформиннің бүйректік элиминациясын төмендетуі мүмкін және соның салдарынан плазмадағы метформиннің жоғарылауына әкелуі мүмкін;
- ОКТ1 және ОКТ2 тежегіштері (кризотиниб, олапариб) метформиннің тиімділігіне және бүйрекпен шығарылуына әсер етуі мүмкін.

Плазмадағы метформиннің концентрациясы жоғарылауы мүмкін болғандықтан, әсіресе бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде, метформинді басқа дәрілік заттармен бірге қолданғанда сақтық таныту қажет. Қажет болған жағдайда метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек, себебі ОКТ тежегіштері/индукторлары метформиннің тиімділігіне әсер етуі мүмкін.

Арнайы сақтандырулар

Лактоацидоз

Лактоацидоз – өте сирек, бірақ күрделі метаболизмдік асқыну, ол көбіне бүйрек функциясының жедел нашарлауы аясында, жүрек-өкпе ауруларында немесе сепсис кезінде жиі туындайды. Метформиннің жинақталуы бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің жедел үдеуі аясында туындайды, бұл лактатацидоз қаупін арттырады.

Дегидратация жағдайында (ауыр диарея, құсу, қызба, сұйықтықты тұтынудың азаюы) метформин қабылдауды уақытша тоқтату және емдеуші дәрігермен байланыс жасау керек.

Метформин қабылдап жүрген пациенттерге бүйрек функциясына әсер ететін гипертензияға қарсы, диуретиктер, ҚҚСД сияқты препараттарды тағайындағанда сақ болу қажет. Лактоацидоздың даму қаупінің басқа да факторлары: алкогольді бақыланбайтындай шамадан тыс қолдану, бауыр функциясының жеткіліксіздігі, адекватты емес бақыланатын қант диабеті, кетоз, ұзақ уақыт ашығу, гипоксияға байланысты кез келген жай-күй, лактоацидоз дамуына мүмкіндік беретін дәрілік заттармен бірге тағайындау.

Пациенттер және/немесе пациенттерді күтім жасайтын адамдар лактоацидоздың туындау қаупі туралы хабардар болуы тиіс. Лактоацидоз ацидоздық енгігу, іштің ауыруы, бұлшықеттердің құрысулары, астения және кома алдындағы гипотермиямен сипатталады. Күдік тудыратын симптомдар анықталған жағдайда пациент метформин қабылдауды тоқтатуы және медициналық көмекке жүгінуі тиіс. Диагностикалық тексерулерде қанда рН (< 7.35) төмендегені, қандағы лактат деңгейінің (> 5 ммоль/л) және аниондар деңгейінің жоғарылағаны, сондай-ақ лактат/пируват арақатынасының артқаны білінді.

Бүйрек функциясы

Глюкофаж® XR препаратымен емдеуді бастар алдында және емделу кезінде ШСЖ көрсеткіші жүйелі түрде анықталуы тиіс. ШСЖ <30 мл/мин

пациенттерде метформинді қолдануға болмайды және бүйрек функциясы бұзылуына байланысты жай-күйлер туындағанда уақытша тоқтатылуы тиіс.

Жүрек функциясы

Жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер гипоксия қаупіне және бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне көбіне бейім келеді. Жүрек функциясының тұрақты созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерге метформинді бүйрек және жүрек функциясына ұдайы мониторинг жүргізе отырып қана қолдануға болады.

Жүрек функциясының жедел және тұрақсыз жеткіліксіздігі бар пациенттерге Глюкофаж® XR препаратын қолдануға болмайды.

Егде жастағы пациенттер

2 типті қант диабетінің даму қаупін төмендетудің емдік тиімділігі жөнінде деректер шектеулі болғандықтан, 75 жастан асқан пациенттерге метформин ұсынылмайды.

Құрамында йод бар контрастылы заттарды енгізу

Рентгенологиялық зерттеулерде құрамында йод бар контрастылы заттарды тамыр ішіне енгізу бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін. Ол метформиннің жинақталуына және лактоацидоз қаупіне әкелуі мүмкін. Метформин қолдануды құрамында йод бар контрастылы дәрілерді қолданып жүргізілетін зерттеулерге дейін немесе зерттеу кезінде тоқтату керек және зерттеуден кейін кем дегенде 48 сағат өткен соң және бүйрек функциясы қайталап талданғаннан кейін және соңынан нашарламайтыны анықталғанда ғана қайта жаңғырту керек.

Хирургиялық араласымдар

Глюкофаж® XR препаратын қолдануды жалпы, жұлын немесе эпидуральді анестезиямен жүргізілетін жоспарлы хирургиялық араласымдардан 48 сағат бұрын тоқтату керек. Қабылдауды хирургиялық араласымдардан кейін кем дегенде 48 сағаттан соң немесе тамақ ішуді қайта бастағаннан кейін, сондай-ақ бүйрек функциясына қайтадан баға бергеннен кейін қайта жаңғыртуға болады.

Басқа сақтық шаралары

Пациенттерге көмірсуларды күні бойы пайдалану дұрыс реттелген диетаны ұстану қажет болады. Дене салмағы шамадан тыс адамдар калориясы төмен диетаны ұстанғандары жөн.

Ауру барысын мониторингілеу үшін зертханалық талдауларды жүйелі түрде жүргізіп отыру қажет.

Метформин қан сарысуындағы В₁₂ дәрумені деңгейін төмендетуі мүмкін. В₁₂ дәрумені деңгейінің төмен болу қаупі Метформин дозасының жоғарылауымен, В₁₂ дәрумені тапшылығын тудыратын белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде емдеу ұзақтығымен артады. В₁₂ дәрумені тапшылығына күдік туындаған жағдайда (мысалы, анемия немесе нейропатия кезінде) қан сарысуындағы В₁₂ дәрумені деңгейін бақылау керек. В₁₂ дәрумені жетіспеушілігінің қауіп факторлары бар пациенттерде В₁₂ дәруменінің мерзімді мониторингі қажет болуы мүмкін.

Метформинмен емдеуді ол жақсы төзімді және қарсы көрсетілімдері жоқ болғанша жалғастыру керек, ал В₁₂ витаминінің тапшылығын тиісті түзетуші емдеу қолданыстағы клиникалық ұсынымдарға сәйкес жүргізіледі.

Глюкофаж® XR препаратын қолдану гипогликемияны туындата алмайды, бірақ пациенттерге оны инсулинмен, сульфонилмочевина туындыларымен немесе меглитинидтермен біріктіріп қабылдағанда сақтық таныту ұсынылады.

Пациенттерге нәжісте таблетка қабығының анықталуы қалыпты құбылыс екендігі алдын ала ескертілуі тиіс.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік алдындағы кезеңде және жүктілік кезінде бақыланбайтын гипергликемия туа біткен патология, түсік түсіру, жүктіліктен туындаған гипертензия, преэклампсия және перинаталды өлім қаупінің жоғарылауымен байланысты. Ана мен бала үшін гипергликемиямен байланысты қолайсыз нәтижелер қаупін азайту үшін жүктілік кезінде қандағы глюкоза деңгейін қалыпты деңгейге жақын ұстау маңызды.

Метформин плацента арқылы ана сияқты жоғары болуы мүмкін концентрацияларда өтеді.

Жүкті әйелдерде метформинді қолдану деректерінің жеткілікті көлемі туа біткен бұзылулар қаупінің жоғарылауын немесе ұрықтану алдындағы кезеңде және/немесе жүктілік кезінде метформиннің әсерінен кейін фето/неонаталдық уыттылығын көрсетпейді.

Жүкті әйелдерде метформинді қолдану бойынша шектеулі деректер туа біткен бұзылулар қаупінің жоғарылауын көрсетпейді.

Шектелген деректер негізінде метформин жүктілік кезінде метформинге ұшыраған 4 жасқа дейінгі балалардың қимыл-қозғалыс және әлеуметтік дамуына әсер етпейді.

Клиникалық қажеттілік кезінде метформинді қолдану жүктілік кезінде және ұрықтану алдындағы кезеңде инсулинге қосымша немесе балама ретінде қаралуы мүмкін.

Метформин емшек сүтіне өтеді. Емшек сүтін емген жаңа туған нәрестелерде/сәбилерде ешқандай жағымсыз әсерлері байқалған жоқ. Алайда мәліметтер шектеулі болғандықтан, Глюкофаж® XR препаратымен емдеу уақытында баланы емізу ұсынылмайды. Баланы емізудің пайдасын және бала үшін жағымсыз реакцияларының потенциалды қаупін ескере отырып, емізуді үзуге қатысты шешім қабылдау қажет.

Ұрпақ өрбіту функциясы

Метформин оны тәулігіне 600 мг/кг дозада қолданғанда егеуқұйрықтардың аналықтары мен аталықтарының тұқым өрбіту функциясына әсер етпеген, бұл дене сыртының ауданын ескеріп есептелген, адамға ұсынылатын ең жоғары тәуліктік дозадан шамамен үш есе артық.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Глюкофаж® XR препаратымен монотерапия жүргізу гипогликемияны туындатпайды және сондықтан автомобиль басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне ықпалын тигізбейді. Алайда пациенттер Глюкофаж® XR препаратын диабетке қарсы басқа дәрілік заттармен (сульфонилмочевина туындылары, инсулин немесе меглитинидтер) біріктіріп қолданғанда гипогликемия туындауы мүмкін екендігін естен шығармауы тиіс.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалану режимі

Бүйрек функциясы қалыпты (ШСЖ ≥ 90 мл/мин) ересек пациенттер

Қант диабеті даму қаупінің төмендеуі

Метформин 3-6 ай бойы өмір сүру салтын түрлендіру гликемияны адекватты бақылауға әкелмейтін жағдайларда ғана тағайындалуы тиіс.

- емдеу кешкі тамақтану кезінде тәулігіне 1 рет 500 мг дозадан басталуы тиіс.

- емдеуді бастағаннан кейін 10-15 күннен соң гликемия деңгейіне баға беру ұсынылады (глюкозатолерантты тест және/немесе ашқарындағы гликемия деңгейі және/немесе гликирленген гемоглобин қалып шегінде болуы тиіс).

Дозаны баяу арттыру асқазан-ішекке жағымдылығының жақсаруына мүмкіндік бере алады. Ең жоғары ұсынылатын тәуліктік доза кешкі тамақтану кезінде тәулігіне 4 таблетканы (2000 мг) құрайды.

- гликемиялық статусқа (әрбір 3-6 ай сайын) ұдайы мониторинг ұсынылады (глюкозатолерантты тестке, ашқарындағы гликемияға, гликирленген гемоглобинге баға беру), сондай-ақ емді жалғастыру қажеттілігін нақтылау үшін қауіп факторларын анықтау.

- емдеуді жалғастыруға қайталап баға беру жөнінде шешім, егер пациент өмір сүру салтын және тамақтануды модификацияласа, қабылдануы мүмкін.

Монотерапия және диабетке қарсы пероральді басқа дәрілермен біріктірілген ем:

- Әдеттегі бастапқы доза тәулігіне 1 рет 500 мг құрайды.

- Емдеуді бастағаннан кейін 10-15 күннен соң қандағы глюкозаны өлшеу нәтижелерінің негізінде препарат дозасын түзету қажет. Дозаны баяу арттыру асқазан-ішекке жағымдылығының жақсаруына мүмкіндік беруі мүмкін.

- Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 500 мг 4 таблетка Глюкофаж® XR.

- Қан плазмасындағы глюкозаның мөлшеріне байланысты, әрбір 10-15 күн сайын кешкі тамақтану кезінде дозаны 500 мг-ден тәулігіне 2000 мг-ге дейін баяу арттырады.

- Егер күніне 1 рет қабылданатын ең жоғары тәуліктік дозада глюкозаның мөлшерін бақылауға қол жеткізілмесе, онда осы дозаны келесі сызба бойынша күніне бірнеше қабылдауға бөлу мүмкіндігін қарастыруға болады: Босап шығуы ұзаққа созылатын 500 мг

Глюкофаж® XR: таңертеңгі тамақтану кезінде 2 таблетка және кешкі тамақтану кезінде 2 таблетка. Егер гликемияның қажетті деңгейіне қол жеткізілмесе, пациенттер тәулігіне метформиннің ең жоғары ұсынылған 3000 мг дозасына ауыстырылуы мүмкін.

- Метформин таблеткаларын қабылдаған пациенттерде үшін Глюкофаж® XR препаратының старттық дозасы босап шығуы ұзаққа созылатын метформин таблеткаларының тәуліктік дозасына баламалы болуы тиіс.
- Метформинді күніне 2000 мг-ден көбірек дозада қабылдап жүрген пациенттерді Глюкофаж® XR препаратына ауыстыру ұсынылмайды.
- Диабетке қарсы басқа дәрілерден ауысуды жоспарлаған жағдайда: басқа дәрілерді қабылдауды тоқтату және Глюкофаж® XR препаратын жоғарыда көрсетілген дозада бастау қажет.

Инсулинмен біріктірілімі

Қандағы глюкозаны жақсы бақылауға қол жеткізу үшін Глюкофаж® XR препаратын және инсулинді біріктірілген ем түрінде қолдануға болады. Глюкофаж® XR препаратының әдеттегі бастапқы дозасы тәулігіне бір рет 500 мг құрайды, ал сол кезде инсулин дозасын қандағы глюкозаны өлшеу нәтижелерінің негізінде таңдайды.

Егде жастағы пациенттер:

Егде жастағы адамдарда бүйрек функциясының ықтимал төмендеуіне байланысты, Глюкофаж® XR препаратының дозасын бүйрек функциясының параметрлерін негізінде таңдау қажет. Бүйрек функциясына ұдайы баға беріп отыру қажет.

2 типті қант диабетінің бастау қаупін төмендетудің пайдасы анықталмағандықтан, метформин 75 жастан асқан пациенттерге ұсынылмайды.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер:

Метформинмен емдеуді бастар алдында және әрі қарай жыл сайын шумақтық сүзілу жылдамдығын (ШСЖ) анықтау қажет. Бүйрек функциясының үдеу қаупі жоғарылаған пациенттерде және егде жастағыларда пациенттерде бүйрек функциясына әрбір 3-6 ай сайын баға беріп отырған жөн.

ШСЖ (мл/мин)	Ең жоғары тәуліктік доза	Қосымша қорытынды
60-89	3000 мг	Бүйрек функциясының төмендеуіне сәйкес дозаны төмендету
45-59	2000 мг	Метформинді тағайындағанға дейін лактоацидоз қаупін арттыратын факторларға баға беруі тиіс
30-44	1000 мг	Бастапқы доза ең

		жоғары дозаның жартысынан төмен кұрайды
<30	-	Метформинді тағайындауға болмайды

Бала жастағы пациенттер

Жеткілікті деректер жоқ болғандықтан, Глюкофаж® XR препаратын балаларға пайдаланылмауы тиіс.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Метформинді 85 г дозада қолданғанда гипогликемия дамуы байқалған жоқ. Алайда бұл жағдайда лактоацидоз дамығаны байқалды.

Метформиннің едәуір артық дозалануы немесе қатар жүретін қауіптің болуы лактоацидоздың дамуына әкелуі мүмкін. Лактоацидоз ауруханаға жатқызуды талап ететін, шұғыл медициналық жай-күй болып табылады.

Емі: лактат пен метформинді организмнен шығарудың анағұрлым тиімді шарасы гемодиализ болып табылады. Сондай-ақ симптоматикалық ем жүргізіледі.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкерінің кеңесіне жүгіну бойынша нұсқаулар

Дәрілік препаратты қолданар алдында дәрігердің кеңесіне жүгініңіз.

ДП стандартты қолдану кезінде пайда болатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және бұл жағдайда қабылдануы тиіс шаралар

Постмаркетингтік және бақыланатын клиникалық зерттеулердің деректерін жинағанда Глюкофаж® XR препаратын қабылдаған пациенттерде байқалған жағымсыз құбылыстар баяу босап шығатын Глюкофаж® препаратын қабылдаған пациенттерде байқалған құбылыстармен табиғаты және ауырлығы бойынша ұқсас болды.

Емдеудің басында анағұрлым жиі кездесетін жағымсыз реакциялар жүректің айнуы, құсу, диарея, іштің ауыруы және тәбеттің жоғалуы болып табылады, олар көп жағдайда өздігінен қайтады.

Глюкофаж® XR препаратымен емдеу барысында келесі жағымсыз реакциялар байқалуы мүмкін. Мұндай реакциялардың жиілігі былайша жіктеледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$, $< 1/10$), жиі емес ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), сирек ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), өте сирек ($< 1/10\ 000$).

Өте жиі

- жүректің айнуы, құсу, диарея, іштің ауыруы және тәбеттің жоғалуы сияқты АІЖ бұзылыстары. Көбіне бұл жағымсыз реакциялар емнің бас кезінде туындайды және, әдеттегідей, өздігінен қайтады. Дозаны баяу арттыру асқазан-ішекке жағымдылығын жақсартуы мүмкін.

Жиі

- дәмнің бұзылуы
- В₁₂ витаминінің төмендеуі/тапшылығы

Өте сирек

- лактоацидоз
- функциональді бауыр сынамаларында ауытқулардың немесе гепатиттің бірлі-жарым жағдайлары білінді, олар метформинді қабылдауды тоқтатқаннан кейін қайтты.
- эритема, қышыну, есекжем сияқты тері реакциялары

Күмәнді жағымсыз реакциялар жөнінде мәлімдеме: Глюкофаж® XR препаратымен емдеуді бастағаннан кейін барлық күмәнді жағымсыз құбылыстар жөнінде мәлімдеп отыру қажет. Бұл осы дәрілік заттың пайда/қаупі арақатынасын үздіксіз бақылауға мүмкіндік береді.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаса медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (эсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласыңыз

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: 500 мг метформин гидрохлориді,

қосымша заттар: натрий кармеллозасы (натрий карбоксиметилцеллюлозасы), гипромеллоза 100 000 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208), магний стеараты, тазартылған су.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Екі жақ беті дөңес, ақтан ақ дерлік түске дейінгі, таблетканың бір жақ бетінде «500» өрнегі бар дөңгелек пішінді таблеткалар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамада 15 таблеткадан. Пішінді ұяшықты 2 немесе 4 қаптама қазақ және орыс тілдеріндегі медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

25°С-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Мерк Сантэ с.а.с., Франция
2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France/
2 рю дю Прессуар Вер 45400 Семуа, Франция
Телефон нөмірі: +33 9 55 50 49 23
Электронды пошта: www.merck.fr

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Мерк» ЖШҚ,
Валовая к., 35 үй, Мәскеу қ., 115054, Ресей
Телефон: +7-495-937-33-04
Факс: +7-495-937-33-05

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Ацино Каз» ЖШС

Қазақстан, Алматы қаласы, Бостандық ауданы, Данғылы Нұрсұлтан Назарбаев, үй 223, т.е.б. 243, пошталық индексі 050047
Телефон нөмірі: 8 (727) 364 56 61, 8 (727) 291 61 51
Электронды пошта: PV-KAZ@acino.swiss

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «11» апрель 2023 г.
№ N062397

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

Торговое наименование

Глюкофаж® XR

Международное непатентованное название

Метформин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки с пролонгированным высвобождением 500 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Лекарственные препараты, применяемые при диабете. Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Бигуаниды. Метформин.

Код АТХ А10ВА02

Показания к применению

- Снижение риска и отсрочка сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак, и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых:

- высокий риск развития сахарного диабета 2 типа и

- прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3-6 месяцев

- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю.

Глюкофаж® XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с инсулином.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу
- любой вид метаболического ацидоза (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз)
- диабетическая прекома
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин)-
- острые состояния, которые могут приводить к нарушению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок
- острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок
- печеночная недостаточность
- острая алкогольная интоксикация, алкоголизм

Необходимые меры предосторожности при применении

Не применимо.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь: риск развития лактоацидоза усиливается при алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания или недостаточного питания и печеночной недостаточности.

Йодсодержащие контрастные средства:

Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

Комбинации, требующие осторожности

Некоторые лекарственные средства, такие как НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АКФ, диуретики, особенно петлевые, могут повышать риск возникновения лактоацидоза вследствие их потенциального отрицательного влияния на функцию почек. Тщательный мониторинг функции почек необходим при назначении таких препаратов одновременно с метформином.

Лекарственные препараты, которым присуще гипергликемическое действие, (глюкокортикоиды (системного и местного действия) и симпатомиметики): может потребоваться более частое определение глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости, следует скорректировать дозировку метформина с соответствующим лекарственным препаратом до отмены последнего.

Транспортеры органических катионов (ТОК)

Метформин является субстратом для обоих транспортеров ТОК1 и ТОК2.

Совместное применение метформина с:

- ингибиторами ТОК1 (верапамил) – возможно снижение эффективности метформина;
- индукторы ТОК 1 (рифампицин) – возможно повышение всасывания из ЖКТ и эффективности метформина;
- ингибиторы ТОК 2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетамиб, изавуконазол) могут понизить почечную элиминацию метформина и как следствие привести к повышению метформина в плазме;
- ингибиторы ТОК1 и ТОК2 (кризотиниб, олапариб) могут влиять на эффективность и выведение метформина почками.

При совместном применении метформина с другими лекарственными средствами необходимо соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью из-за возможного повышения концентрации метформина в плазме. При необходимости следует рассмотреть возможность корректировки дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ТОК могут повлиять на эффективность метформина.

Специальные предупреждения

Лактоацидоз

Лактоацидоз – очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, чаще всего возникающее на фоне острого ухудшения функции почек, сердечно-легочных заболеваний или сепсиса. Накопление метформина возникает на фоне острого прогрессирования почечной недостаточности, что повышает риск лактоацидоза.

В случае дегидратации (тяжелая диарея, рвота, лихорадка, сниженное потребление жидкости), рекомендовано временно прекратить прием метформина и связаться с лечащим врачом.

Пациентам, принимающим метформин, необходимо с осторожностью назначать препараты, влияющие на функцию почек, такие как антигипертензивные, диуретики, НПВС. Другие факторы риска развития лактоацидоза: неконтролируемый прием алкоголя, печеночная недостаточность, неадекватно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, любые состояния, связанные с гипоксией, совместное назначение с лекарственными средствами, способствующими развитию лактоацидоза.

Пациенты и/или лица, ухаживающие за пациентами, должны быть информированы о риске возникновения лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, судорогами мышц, астенией и гипотермией, которые предшествуют коме. В случае выявления подозреваемых симптомов, пациенту следует прекратить прием метформина и обратиться за медицинской помощью. При диагностическом обследовании выявляется снижение РН крови (< 7.35), повышение уровня

лактата в крови (> 5 ммоль/л) и уровня анионов, а также повышение соотношения лактат/пируват.

Функция почек

Показатель СКФ должен определяться перед началом и регулярно во время лечения препаратом Глюкофаж® XR. Метформин противопоказан у пациентов с СКФ <30 мл/мин и должен быть временно отменен при возникновении состояний, связанных с нарушением функции почек.

Функция сердца

Пациенты с сердечной недостаточностью более предрасположены риску гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять только при регулярном мониторинге функции сердца и почек.

Пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью Глюкофаж® XR противопоказан.

Пожилые пациенты

В виду ограниченных данных по терапевтической эффективности снижения риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов старше 75 лет, метформин не рекомендован.

Введение контрастных веществ на основе йода

Внутрисосудистое введение контрастных веществ на основе йода при рентгенологических исследованиях может приводить к почечной недостаточности. Она может приводить к накоплению метформина и риску лактоацидоза. Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

Хирургические вмешательства

Применение препарата Глюкофаж® XR следует прекратить за 48 часов до плановых хирургических вмешательств, проводимых под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Прием можно возобновить не ранее, чем через 48 часов после хирургических вмешательств или после возобновления приема пищи, а также после проведения повторной оценки функции почек.

Другие меры предосторожности

Пациентам требуется соблюдать диету с правильным распределением употребления углеводов в течение дня. Лицам с избыточной массой тела следует придерживаться низкокалорийной диеты.

Необходимо регулярно проводить лабораторные анализы для мониторинга течения болезни.

Метформин может снижать уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови. Риск низкого уровня витамина В₁₂ увеличивается с повышением дозы метформина, продолжительности лечения у пациентов с известными факторами риска, вызывающими дефицит витамина В₁₂. В случае подозрения на дефицит витамина В₁₂ (например, при анемии или

нейропатии) следует контролировать уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови. Периодический мониторинг витамина В₁₂ может быть необходим у пациентов с факторами риска дефицита витамина В₁₂.

Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока она хорошо переносится и не имеет противопоказаний, а соответствующее корректирующее лечение дефицита витамина В₁₂ проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Применение препарата Глюкофаж® XR не может вызвать гипогликемию, но пациентам следует рекомендовать проявлять осторожность при приеме его в комбинации с инсулином, производными сульфонилмочевины или меглитинидами.

Пациенты должны быть предупреждены, что возможное обнаружение оболочки таблетки в кале, является нормальным явлением.

Беременность и период лактации

Неконтролируемая гипергликемия в предзачаточный период и во время беременности связана с повышенным риском врожденных патологий, невынашиванием беременности, гипертензией, вызванной беременностью, преэклампсией и перинатальной смертностью. Важно поддерживать уровень глюкозы в крови максимально близким к норме на протяжении всей беременности, чтобы снизить риск неблагоприятных исходов, связанных с гипергликемией, для матери и ребенка.

Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут быть такими же высокими, как у матери.

Достаточный объем данных применения метформина у беременных не указывают на повышение риска врожденных нарушений или фето/неонатальную токсичность после воздействия метформина в предзачаточный период и/или во время беременности.

Ограниченные данные по применению метформина у беременных не указывают на повышение риска врожденных нарушений.

На основании ограниченных данных метформин не влияет на двигательное и социальное развитие детей в возрасте до 4 лет, подвергшихся воздействию метформина во время беременности.

При клинической необходимости применение метформина может быть рассмотрено во время беременности и в предзачаточный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину. Метформин проникает в грудное молоко. Никаких нежелательных эффектов у новорожденных/младенцев, вскормленных грудным молоком, не наблюдалось. Однако ввиду ограниченного количества данных не рекомендуется кормить грудью во время лечения препаратом Глюкофаж® XR. Необходимо принять решение относительно прерывания кормления грудью с учетом пользы грудного вскармливания и потенциального риска побочных реакций для ребенка.

Репродуктивная функция

Метформин не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс при его применении в дозах 600 мг/кг/сутки, что приблизительно втрое превышает максимальную суточную рекомендуемую дозу для человека,

рассчитываемую с учетом площади поверхности тела.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Монотерапия препаратом Глюкофаж® XR не вызывает гипогликемии и поэтому не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Однако пациенты должны помнить о возможности возникновения гипогликемии при применении препарата Глюкофаж® XR в комбинации с другими противодиабетическими лекарственными средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин или меглитиниды).

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

Снижение риска развития сахарного диабета

Метформин должен назначаться только в случаях, когда модификация образа жизни в течение 3-6 месяцев не приводит к адекватному контролю гликемии.

- лечение должно быть начато с дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина
- через 10-15 дней от начала терапии рекомендовано провести оценку уровня гликемии (глюкозотолерантный тест и/или уровень гликемии натощак и/или гликированный гемоглобин должны быть в пределах нормы). Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 4 таблетки (2000 мг) в сутки во время ужина.
- рекомендован регулярный мониторинг (каждые 3-6 месяцев) гликемического статуса (оценка глюкозотолерантного теста, гликемии натощак, гликированного гемоглобина), а также факторов риска для уточнения необходимости продолжения терапии.
- решение о повторной оценке продолжения терапии может быть принято в случае, если пациент успешно модифицировал образ жизни и питания.

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными противодиабетическими средствами:

- Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки.
- Через 10-15 дней от начала терапии необходимо корректировать дозу препарата на основании результатов измерения глюкозы крови. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости.
- Максимальная суточная доза - 4 таблетки Глюкофаж® XR 500 мг в сутки.
- В зависимости от содержания глюкозы в плазме крови, через каждые 10-15 дней дозу медленно увеличивают на 500 мг до максимальной суточной дозы 2000 мг в сутки во время ужина.
- Если контроль содержания глюкозы не достигается при максимальной суточной дозе, принимаемой 1 раз в день, то можно рассмотреть

возможность разделения этой дозы на несколько приемов в день по следующей схеме: Глюкофаж® XR с пролонгированным высвобождением 500 мг: 2 таблетки во время завтрака и 2 таблетки во время ужина. Если необходимого уровня гликемии не достигнуто, пациенты могут быть переведены на стандартный метформин в максимальной рекомендованной дозе 3000 мг/сут.

- Для пациентов, получавшим метформин в таблетках, стартовая доза препарата Глюкофаж® XR должна быть эквивалентна суточной дозе метформина в таблетках с немедленным высвобождением.
- Пациентам, получающим метформин в дозе более 2000 мг в день, переходить на Глюкофаж® XR не рекомендуется.
- В случае планирования перехода с приёма другого противодиабетического средства: необходимо прекратить приём другого средства и начать приём препарата Глюкофаж® XR в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови Глюкофаж® XR и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза Глюкофаж® XR составляет 500 мг один раз в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения глюкозы в крови.

Пациенты пожилого возраста:

Из-за возможного снижения почечной функции у лиц пожилого возраста, дозу препарата Глюкофаж® XR необходимо подбирать на основании параметров функции почек. Необходимо проводить регулярную оценку функции почек.

Метформин не рекомендован пациентам старше 75 лет из-за неустановленной пользы снижения риска наступления сахарного диабета 2 типа.

Пациенты с нарушениями функции почек:

Необходимо определять скорость клубочковой фильтрации (СКФ) перед началом лечения метформином и в дальнейшем – ежегодно. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов почечную функцию следует оценивать каждые 3-6 месяцев.

СКФ (мл/мин)	Максимальная суточная доза	Дополнительное заключение
60-89	2000 мг	Снижение дозы в соответствии со снижением почечной функции
45-59	2000 мг	До назначения метформина должны быть оценены факторы, повышающие риск

		лактоацидоза.
30-44	1000 мг	Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.
<30	-	Назначение метформина противопоказано

Пациенты детского возраста

В связи с отсутствием доступных данных Глюкофаж® XR не должен использоваться у детей.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

При применении метформина в дозе 85 г развитие гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза.

Значительная передозировка метформином или сопутствующие риски могут приводить к развитию лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным медицинским состоянием, которое требует госпитализации.

Лечение: наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

При сборе постмаркетинговых данных и в контролируемых клинических исследованиях нежелательные явления, наблюдавшиеся у пациентов, получавших Глюкофаж® XR, были сходны по природе и тяжести с явлениями, наблюдавшимися у пациентов, получавших Глюкофаж® с немедленным высвобождением.

В начале лечения наиболее частыми побочными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно.

В ходе лечения препаратом Глюкофаж® XR могут наблюдаться следующие неблагоприятные реакции. Частота таких реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Очень часто

– расстройства ЖКТ, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе,

отсутствие аппетита. Чаще всего эти нежелательные реакции возникают в начале лечения и, как правило, проходят спонтанно. Медленное повышение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.

Часто

- нарушение вкуса
- снижение/дефицит витамина В₁₂

Очень редко

- лактоацидоз
- отмечались единичные случаи отклонений в функциональных печеночных пробах или гепатита, которые проходили после приостановления применения метформина
- кожные реакции, такие как эритема, зуд, крапивница

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях: После начала лечения препаратом Глюкофаж® XR необходимо сообщать обо всех подозрительных побочных явлениях. Это позволит непрерывно контролировать профиль соотношения польза/риск данного лекарственного средства.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – метформина гидрохлорид 500 мг,

вспомогательные вещества: натрия кармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), гипромеллоза 100 000 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208), магния стеарат, вода очищенная.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, двояковыпуклые, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «500» на одной стороне таблетки.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги.

По 2 или 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку.

Срок хранения

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Мерк Сантэ с.а.с., Франция

2 rue du Pressoir Vert, 45400 Semoy, France/

2 рю дю Прессуар Вер 45400 Семуа, Франция

Номер телефона: +33 9 55 50 49 23

Адрес электронной почты: www.merck.fr

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Мерк»,

ул. Валовая, дом 35, г. Москва, 115054, Россия

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Ацино Каз»

Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 223, н.п. 243, почтовый индекс 050047

Номер телефона: +7 727 364 56 61, +7 (727) 291 61 51

Адрес электронной почты: PV-KAZ@acino.swiss

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2023 жылғы “15” сәуір
№ N069897, N069898 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парақ)**

Саудалық атауы
Глюкофаж® XR

Халықаралық патенттелмеген атауы
Метформин

Дозалануы, дәрілік түрі
Босап шығуы ұзаққа созылатын 750 мг және 1000 мг таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы
Ас қорыту жолы және зат алмасу. Диабет кезінде қолданылатын дәрілік препараттар. Қандағы глюкоза деңгейін төмендететін препараттар, инсулиндерді қоспағанда. Бигуанидтер. Метформин.
АТХ коды А10ВА02

Қолданылуы

- Салмағы шамадан тыс, глюкозаға толеранттылығы бұзылған және/немесе ашқарында гликемиясы бұзылған, және/немесе гликилденген гемоглобин деңгейі жоғарылаған мына ересек пациенттерде 2 типті қант диабетінің қаупін төмендетуге және кейінге қалдыру жүргізуге:
 - 2 типті қант диабеті дамуының жоғары қаупі бар
 - 3-6 ай бойы өмір салтын белсенді өзгеруіне қарамастан, 2 типті қант диабеті үдеген
- Ересек пациенттерде, әсіресе салмағы шамадан тыс, диетамен емдеу және дене жүктемелері тиісінше гликемиялық бақылауға әкелмейтін пациенттерде 2 типті қант диабетін емдеу үшін.
Глюкофаж® XR монотерапия түрінде немесе диабетке қарсы басқа оральді дәрілермен немесе инсулинмен біріктіріліп қолданылуы мүмкін.

Қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі
Қолдануға болмайтын жағдайлар

- метформинге немесе кез келген қосымша затқа аса жоғары сезімталдық
- метаболизмдік ацидоздың кез келген түрі (лактоацидоз, диабеттік кетоацидоз)
- диабеттік прекома
- бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі (ШСЖ < 30 мл/мин)-
- бүйрек жеткіліксіздігі немесе бүйрек функциясының бұзылуы (креатинин клиренсі < 30 мл/мин)
- бүйрек функциясының айтарлықтай өзгерісі бар жедел аурулар, олар: сусыздану, ауыр инфекция, шок
- тіндердің гипоксиясыны әкелетін жедел немесе созылмалы аурулар, олар: жүрек немесе тыныс алу жеткіліксіздігі, жақын арада бастан кешірген миокард инфарктісі, шок
- бауыр жеткіліксіздігі, алкогольмен қатты улану, маскүнемдік

Қолдану кезінде қажетті сақтық шаралары

Қатысты емес

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

Алкоголь

Алкогольмен қатты улану кезінде лактоацидоздың даму қаупімен астасқан алкогольмен қатты улану, әсіресе мынадай:

- ашығу немесе жеткіліксіз тамақтану
- бауыр жеткіліксіздігі

Құрамында йод бар контрастылы заттар:

- Метформин қолдануды құрамында йод бар контрастылы дәрілерді қолдануға зерттеулер жүргізгенге дейін немесе жүргізу кезінде тоқтату керек және зерттеуден кейін кем дегенде 48 сағат өткен соң ғана және тек бүйрек функциясы қайталап талданғаннан кейін және соңынан нашарламайтыны анықталған соң ғана қайта жаңғырту қажет.

Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары

ЦОГ-2 тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының блокаторлары, АӨФ тежегіштері, диуретиктер, әсіресе ілмектік диуретиктерді қоса, ҚҚСД сияқты кейбір дәрілік заттар, бүйрек функциясына олардың потенциалды теріс әсер етуі салдарынан, лактатацидоздың туындау қаупін арттыруы мүмкін.

Гипергликемиялық белсенділігіне тән дәрілік препараттар

Мысалы, глюкокортикоидтар (енгізу жолы жүйелі және жергілікті кезде) және симпомиметиктер. Қандағы глюкозаны, әсіресе емнің басында, жиірек анықтау талап етілуі мүмкін. Қажет болғанда, басқа препаратпен емдегенде және оны қабылдауды тоқтатқанда метформин дозасын түзету керек.

Органикалық катионды тасымалдаушылар (ОКТ)

Метформин ОКТ1 және ОКТ2 тасымалдаушылардың екеуі үшін де субстрат болып табылады.

Метформинді мыналармен бірге қолдану:

- ОКТ1 (верапамил) тежегіштерімен – метформиннің тиімділігі төмендеуі мүмкін;

- ОКТ 1 индукторлары (рифампицин) – АІЖ-ден сіңірілуі және метформиннің тиімділігі жоғарылауы мүмкін;

- ОКТ 2 тежегіштері (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, ванделамиб, изавуконазол) метформиннің бүйректік элиминациясын төмендетуі мүмкін және соның салдарынан плазмадағы метформиннің жоғарылауына әкелуі мүмкін;

- ОКТ1 және ОКТ2 тежегіштері (кризотиниб, олапариб) метформиннің тиімділігіне және бүйрекпен шығарылуына әсер етуі мүмкін.

Плазмадағы метформиннің концентрациясы жоғарылауы мүмкін болғандықтан, әсіресе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде, метформинді басқа дәрілік заттармен бірге қолданғанда сақтық таныту қажет.

Арнайы сақтандырулар

Лактоацидоз

Лактоацидоз – өте сирек, бірақ күрделі метаболизмдік асқыну, ол көбіне бүйрек функциясының жедел нашарлауы аясында, жүрек-өкпе ауруларында немесе сепсис кезінде жиі туындайды. Метформиннің жинақталуы бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің жедел үдеуі аясында туындайды, бұл лактоацидоз қаупін арттырады.

Дегидратация жағдайында (ауыр диарея, құсу, қызба, сұйықтықты тұтынудың азаюы) метформин қабылдауды уақытша тоқтату және емдеуші дәрігермен байланыс жасау керек.

Метформин қабылдап жүрген пациенттерге бүйрек функциясына әсер ететін гипертензияға қарсы, диуретиктер, ҚҚСД сияқты препараттарды тағайындағанда сақ болу қажет. Лактоацидоздың даму қаупінің басқа да факторлары: алкогольді бақыланбайтындай шамадан тыс қолдану, бауыр функциясының жеткіліксіздігі, адекватты емес бақыланатын қант диабеті, кетоз, ұзақ уақыт ашығу, гипоксияға байланысты кез келген жай-күй, лактоацидоз дамуына мүмкіндік беретін дәрілік заттармен бірге тағайындау.

Пациенттер және/немесе пациенттерді күтім жасайтын адамдар лактоацидоздың туындау қаупі туралы хабардар болуы тиіс. Лактоацидоз ацидоздық енгігу, іштің ауыруы, бұлшықеттердің құрысулары, астения және кома алдындағы гипотермиямен сипатталады. Күдік тудыратын симптомдар анықталған жағдайда пациент метформин қабылдауды тоқтатуы және медициналық көмекке жүгінуі тиіс. Диагностикалық тексерулерде қанда рН (< 7.35) төмендегені, қандағы лактат деңгейінің (> 5 ммоль/л) және аниондар деңгейінің жоғарылағаны, сондай-ақ лактат/пируват арақатынасының артқаны білінді.

Бүйрек функциясы

Глюкофаж® XR препаратымен емдеуді бастар алдында және емделу кезінде ШСЖ көрсеткіші жүйелі түрде анықталуы тиіс. ШСЖ <30 мл/мин пациенттерде метформинді қолдануға болмайды және бүйрек функциясы бұзылуына байланысты жай-күйлер туындағанда уақытша тоқтатылуы тиіс.

Жүрек функциясы

Жүрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер гипоксия қаупіне және бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне көбіне бейім келеді. Жүрек функциясының тұрақты созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерге метформинді бүйрек және жүрек функциясына ұдайы мониторинг жүргізе отырып қана қолдануға болады.

Жүрек функциясының жедел және тұрақсыз жеткіліксіздігі бар пациенттерге Глюкофаж® XR препаратын қолдануға болмайды.

Егде жастағы пациенттер

2 типті қант диабетінің даму қаупін төмендетудің емдік тиімділігі жөнінде деректер шектеулі болғандықтан, 75 жастан асқан пациенттерге метформин ұсынылмайды.

Құрамында йод бар контрастылы заттарды енгізу

Рентгенологиялық зерттеулерде құрамында йод бар контрастылы заттарды тамыр ішіне енгізу бүйрек функциясының жеткіліксіздігіне әкелуі мүмкін. Ол метформиннің жинақталуына және лактоацидоз қаупіне әкелуі мүмкін. Метформин қолдануды құрамында йод бар контрастылы дәрілерді қолданып жүргізілетін зерттеулерге дейін немесе зерттеу кезінде тоқтату керек және зерттеуден кейін кем дегенде 48 сағат өткен соң және бүйрек функциясы қайталап талданғаннан кейін және соңынан нашарламайтыны анықталғанда ғана қайта жаңғырту керек.

Хирургияда

Метформинді қабылдауды жалпы жұлын немесе эпидуральді анестезиямен жоспарлы операция жүргізілгенге дейін 48 сағат бұрын тоқтату керек. Емді операциядан кейін кемінде 48 сағаттан кейін немесе бүйректің қалыпты қызметі анықталған жағдайда ішу арқылы тамақтануды қайта бастағанда жаңғыртуға болады.

Басқа сақтық шаралары

Пациенттерге көмірсуларды күні бойы пайдалану дұрыс реттелген диетаны ұстану қажет болады. Дене салмағы шамадан тыс адамдар калориясы төмен диетаны ұстанғандары жөн.

Ауру барысын мониторингілеу үшін зертханалық талдауларды жүйелі түрде жүргізіп отыру қажет.

Метформин қан сарысуындағы В₁₂ дәрумені деңгейін төмендетуі мүмкін. В₁₂ дәрумені деңгейінің төмен болу қаупі Метформин дозасының жоғарылауымен, В₁₂ дәрумені тапшылығын тудыратын белгілі қауіп факторлары бар пациенттерде емдеу ұзақтығымен артады. В₁₂ дәрумені тапшылығына күдік туындаған жағдайда (мысалы, анемия немесе нейропатия кезінде) қан сарысуындағы В₁₂ дәрумені деңгейін бақылау

керек. В₁₂ дәрумені жетіспеушілігінің қауіп факторлары бар пациенттерде В₁₂ дәруменінің мерзімді мониторингі қажет болуы мүмкін.

Метформинмен емдеуді ол жақсы төзімді және қарсы көрсетілімдері жоқ болғанша жалғастыру керек, ал В₁₂ витаминінің тапшылығын тиісті түзетуші емдеу қолданыстағы клиникалық ұсынымдарға сәйкес жүргізіледі. Метформинмен монотерапия ешқашан гипогликемияны тудырмайды, бірақ ол инсулинмен немесе басқа да диабетке қарсы оральді дәрілермен (мысалы, сульфонилмочевина туындылары немесе меглитинидтермен) бірге қолданылғанда сақтық шараларын сақтау ұсынылады.

Таблетка қабығы нәжісте болуы мүмкін.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік алдындағы кезеңде және жүктілік кезінде бақыланбайтын гипергликемия туа біткен патология, түсік түсіру, жүктіліктен туындаған гипертензия, преэклампсия және перинаталды өлім қаупінің жоғарылауымен байланысты. Ана мен бала үшін гипергликемиямен байланысты қолайсыз нәтижелер қаупін азайту үшін жүктілік кезінде қандағы глюкоза деңгейін қалыпты деңгейге жақын ұстау маңызды.

Метформин плацента арқылы ана сияқты жоғары болуы мүмкін концентрацияларда өтеді.

Жүкті әйелдерде метформинді қолдану деректерінің жеткілікті көлемі туа біткен бұзылулар қаупінің жоғарылауын немесе ұрықтану алдындағы кезеңде және/немесе жүктілік кезінде метформиннің әсерінен кейін фето/неонаталдық уыттылығын көрсетпейді.

Жүкті әйелдерде метформинді қолдану бойынша шектеулі деректер туа біткен бұзылулар қаупінің жоғарылауын көрсетпейді.

Шектелген деректер негізінде метформин жүктілік кезінде метформинге ұшыраған 4 жасқа дейінгі балалардың қимыл-қозғалыс және әлеуметтік дамуына әсер етпейді.

Клиникалық қажеттілік кезінде метформинді қолдану жүктілік кезінде және ұрықтану алдындағы кезеңде инсулинге қосымша немесе балама ретінде қаралуы мүмкін. Метформин емшек сүтімен бөлінеді.

Емшек сүтімен қоректенетін жаңа туғандарда/сәбилерде ешқандай жағымсыз құбылыстар анықталған жоқ. Алайда, тек шектеулі деректер болғандықтан, метформинмен емдеу кезінде емшек емізу ұсынылмайды. Емшекпен емізуді тоқтату туралы шешім емшекпен емізудің пайдасы мен адамға жағымсыз әсер етудің ықтимал қауіп-қатерін бағалауды ескере отырып қабылдануы тиіс

Ұрпақ өрбіту функциясы

Метформин оны тәулігіне 600 мг/кг дозада қолданғанда егеуқұйрықтардың аналықтары мен аталықтарының тұқым өрбіту функциясына әсер етпеген, бұл дене сыртының ауданын ескеріп есептелген, адамға ұсынылатын ең жоғары тәуліктік дозадан шамамен үш есе артық.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Метформинмен монотерапия гипогликемия тудырмайды, демек, автомобиль мен механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді.

Алайда, пациенттерге метформин диабетке қарсы басқа дәрілермен (мысалы, сульфонилмочевина туыңдылары, инсулинмен немесе меглитинидтермен) бірге қабылданғанда гипогликемия қаупіне қатысты қырағылық танытуы керек.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалану режимі

Бүйрек функциясы қалыпты (ШСЖ ≥ 90 мл/мин) ересек пациенттер

Қант диабеті даму қаупінің төмендеуі

Метформин 3-6 ай бойы өмір сүру салтын түрлендіру гликемияны адекватты бақылауға әкелмейтін жағдайларда ғана тағайындалуы тиіс.

- емдеу кешкі тамақтану кезінде тәулігіне 1 рет 500 мг дозадан басталуы тиіс.

- емдеуді бастағаннан кейін 10-15 күннен соң гликемия деңгейіне баға беру ұсынылады (глюкозатолерантты тест және/немесе ашқарындағы гликемия деңгейі және/немесе гликирленген гемоглобин қалып шегінде болуы тиіс).

Дозаны баяу арттыру асқазан-ішекке жағымдылығының жақсаруына мүмкіндік бере алады. Ең жоғары ұсынылатын тәуліктік доза кешкі тамақтану кезінде тәулігіне 4 таблетканы (2000 мг) құрайды.

- гликемиялық статусқа (глюкозатолерантты тестке, ашқарындағы гликемияға, гликирленген гемоглобинге баға беру), ұдайы мониторинг (әрбір 3-6 ай сайын) ұсынылады.

- емдеуді жалғастыруға қайталап баға беру жөнінде шешім, егер пациент өмір сүру салтын және тамақтануды модификацияласа, қабылдануы мүмкін.

Монотерапия және диабетке қарсы пероральді басқа дәрілермен біріктірілген ем:

Босап шығуы ұзаққа созылатын 750 мг таблеткалар

Глюкофаж® XR 750 мг метформин таблеткаларын (ұзаққа созылатын немесе дереу босап шығатын) бұрын алған пациенттерге арналған. Глюкофаж® XR 750 мг дозасы метформин таблеткаларының (ұзаққа созылатын немесе дереу босап шығатын) тәуліктік дозасына эквивалентті болуы тиіс, ең көп дегенде 1500 мг-ге дейін кешкі аспен ішу керек.

10-15 күннен кейін қандағы глюкозаны өлшеу арқылы Глюкофаж® XR 750 мг дозасы жеткілікті екенін тексеру ұсынылады.

Босап шығуы ұзаққа созылатын 1000 мг таблеткалар

Глюкофаж® XR 1000 мг кешкі ас ішумен күніне бір рет қабылдау керек, бұл ретте ұсынылатын ең жоғары доза күніне 2 таблетканы құрайды.

Глюкофаж® XR 1000 мг қазіргі уақытта 1000 мг немесе 2000 мг метформин гидрохлоридін қабылдайтын пациенттерге демеуші ем үшін қарастырылған. Ауысқанда Глюкофаж® XR препаратының тәуліктік дозасы метформин гидрохлоридінің ағымдағы тәуліктік дозасына баламалы болуы тиіс.

Күніне 2000 мг астам дозада метформин гидрохлоридін алатын пациенттерге Глюкофаж® XR препаратына ауысу ұсынылмайды.

Егер, күніне бір рет 2000 мг-де Глюкофаж® XR препаратының ең жоғары дозасын қабылдаған кезде гликемиялық бақылауға қол жеткізу мүмкін болмаса, онда қабылдау режимі, екі доза да тамақпен, таңғы және кешкі ас ішу кезінде күніне екі рет қабылдау қарастырылуы керек. Егер гликемиялық бақылауға қол жеткізу мүмкін болмаса, пациенттерді күніне 3000 мг ең жоғары тәуліктік дозасы бар метформин гидрохлоридінің стандартты таблеткаларына ауыстыруға болады.

Оральді диабетке қарсы басқа дәріден ауысқан жағдайда, дозаны титрлеуді жоғарыда көрсетілгендей, Глюкофаж® XR 750 мг немесе Глюкофаж® XR 1000 мг-ге ауысар алдында Глюкофаж® XR 500 мг-ден бастау керек.

Инсулинмен біріктіру:

Метформин гидрохлоридін және инсулинді қандағы глюкоза деңгейін неғұрлым барабар бақылауға қол жеткізу үшін біріктірілген емде қолдануға болады. Глюкофаж® XR препаратының әдеттегі бастапқы дозасы күніне бір рет 500 мг құрайды және оны кешкі ас ішумен қабылдайды, ал инсулин дозасын қандағы глюкоза деңгейін өлшеу негізінде түзетеді. Титрлеуден кейін Глюкофаж® XR 750 мг немесе Глюкофаж® XR 1000 мг-ға ауысуды қарастыру керек.

Егде жастағы адамдар:

Егде жастағы адамдарда бүйрек функциясының әлеуетті нашарлауына байланысты метформин гидрохлоридінің дозасын бүйрек функциясын ескере отырып түзету керек. Бүйрек функциясына ұдайы баға беріп отыру қажет.

2 типті қант диабетінің бастау қаупін төмендетудің пайдасы анықталмағандықтан, метформин 75 жастан асқан пациенттерге ұсынылмайды.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер:

Метформинмен емдеуді бастар алдында және әрі қарай жыл сайын шумақтық сүзілу жылдамдығын (ШСЖ) анықтау қажет. Бүйрек функциясының үдеу қаупі жоғарылаған пациенттерде және егде жастағыларда пациенттерде бүйрек функциясына әрбір 3-6 ай сайын баға беріп отырған жөн.

ШСЖ (мл/мин)	Ең жоғары тәуліктік доза	Қосымша қорытынды
60-89	2000 мг	Бүйрек функциясының төмендеуіне сәйкес дозаны төмендету
45-59	2000 мг	Метформинді тағайындағанға дейін лактоацидоз қаупін арттыратын факторларға баға беруі тиіс

30-44	1000 мг	Бастапқы доза ең жоғары дозаның жартысынан төмен құрайды
<30	-	Метформинді тағайындауға болмайды

Балалар:

Тиісті деректер жоқ болғандықтан, Глюкофаж® XR препаратын балаларға қолдануға болмайды.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Симптомдар: метформин гидрохлоридін 85 г-ге дейінгі дозада қабылдаған кезде, мұндай жағдайларда лактоацидоз дамығанымен, гипогликемия байқалмады. Елеулі артық дозалануы немесе метформин гидрохлоридінің қатар жүретін қауіп факторлары лактоацидозға әкелуі мүмкін.

Емі: Лактоацидоз шұғыл жағдай болып табылады және оны стационарда емдеу қажет. Лактат пен метформиннің шығарылуының ең тиімді тәсілі гемодиализ болып табылады

ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Емдеуді бастау кезінде ең жиі жағымсыз реакциялар жүрек айнуы, құсу, диарея, іштің ауруы және тәбеттің жоғалуы болып табылады, ол көп жағдайларда өздігінен қайтады.

Глюкофаж® XR қабылдаған кезде мынадай жағымсыз реакциялар пайда болуы мүмкін.

Жиілігі мынадай түрде анықталады: өте жиі: $\geq 1/10$; жиі $\geq 1/100$, $< 1/10$; жиі емес $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; сирек $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; өте сирек $< 1/10\ 000$.

Жиіліктердің әрбір тобында жағымсыз реакциялар қауіптілікті төмендету тәртібімен берілген.

Зат алмасуының және тамақтанудың бұзылуы

Жиі

- В₁₂ витаминінің төмендеуі/тапшылығы

Өте сирек

- лактоацидоз

Жүйке жүйесінің бұзылулары

Жиі

- дәмнің бұзылуы

Асқазан-ішек бұзылулары

Өте жиі

- асқазан-ішектің бұзылулары, мыналар сияқты
 - o жүрек айнуы
 - o құсу

- диарея
- іштің ауыруы және
- тәбеттің болмауы

Көрсетілген жағымсыз әсерлер емнің басында жиі пайда болады және көп жағдайларда өздігінен өтеді. Сондай-ақ, асқазан-ішек жолдары үшін төзімділікті дозаны баяу арттыру арқылы жоғарылатуға болады.

Гепатобилиарлы жүйенің бұзылулары

Өте сирек

- бауыр функциясын зерттеудің аномальді нәтижелері
- гепатит

Бұл реакциялар метформинді қабылдауды тоқтатқаннан кейін рұқсат етілді.

Тері және тері асты шелмайы тарапынан бұзылулар

Өте сирек

- тері реакциясы сияқты
- эритема
- қышыну
- есекжем

Жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі ақпараттық дерекқорға тікелей жүгіну қажет:

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препарат құрамы

Босап шығуы ұзаққа созылатын 750 мг бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 750 мг метформин гидрохлориді, ол 753,8 мг метформин негізіне сәйкес,

қосымша заттар: натрий кармеллозасы (натрий карбоксиметилцеллюлоза), гипромеллоза 100 000 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208), магний стеараты, тазартылған су

Босап шығуы ұзаққа созылатын 1000 мг бір таблетканың құрамында

белсенді зат - 1000 мг метформин гидрохлориді, ол 1005,0 мг метформин негізіне сәйкес,

қосымша заттар: натрий кармеллозасы (натрий карбоксиметилцеллюлоза), гипромеллоза 100 000 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208), магний стеараты, тазартылған су

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Босап шығуы ұзаққа созылатын 750 мг таблеткалар: таблетканың бір жағында "750" және таблетканың екінші жағында "Merck" нақышталған, екі беті дөңес, ақ түстен ақ дерлік түске дейінгі капсула пішінді таблеткалар;

Босап шығуы ұзаққа созылатын 1000 мг таблеткалар: таблетканың бір жағында "1000" және таблетканың екінші жағында "Merck" нақышталған, екі беті дөңес, ақ түстен ақ дерлік түске дейінгі капсула пішінді таблеткалар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

15 таблеткадан ПВХ үлбірден және алюминий фольгадан немесе ПВХ/ПВДХ үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады.

4 пішінді ұяшықты қаптамалардан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады (750 мг доза үшін).

10 таблеткадан ПВХ/ПВДХ үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

6 пішінді ұяшықты қаптамалардан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады (1000 мг доза үшін).

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

Сақтау шарттары

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Мерк Хелскеа КГаА, Германия

Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Germany

Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия

Телефон/Факс: +49 6151 72-0/+49 6151 72-2000

Электронды пошта: service@merckgroup.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Мерк» ЖШҚ,

Валовая к., 35 ұй, Мәскеу қ., 115054, Ресей

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Ацино Каз» ЖШС

Қазақстан, Алматы қаласы, Бостандық ауданы, Данғылы Нұрсұлтан Назарбаев, үй 223, т.е.б. 243, пошталық индексі 050047

Телефон нөмірі: 8 (727) 364 56 61, 8 (727) 291 61 51

Электронды пошта: PV-KAZ@acino.swiss

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «15» апрель 2023г.
№ N069897, N069898

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Глюкофаж® XR

Международное непатентованное название

Метформин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки с пролонгированным высвобождением, 750 мг и 1000 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Лекарственные препараты, применяемые при диабете. Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Бигуаниды. Метформин.

Код АТХ А10ВА02

Показания к применению

- Снижение риска и отсрочка сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак, и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых:
 - высокий риск развития сахарного диабета 2 типа
 - прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3-6 месяцев
- Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю. Глюкофаж® XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с инсулином.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к метформину или любым вспомогательным веществам
- любой вид метаболического ацидоза (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз)
- диабетическая прекома
- тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин)
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин)
- острые заболевания с потенциалом изменения функции почек, такие как: обезвоживание, тяжелая инфекция, шок
- острое или хроническое заболевание, которое может приводить к гипоксии тканей, такое как: сердечная или дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм

Необходимые меры предосторожности при применении

Не применимо.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь

Острая алкогольная интоксикация ассоциирована с повышенным риском лактоацидоза при острой алкогольной интоксикации, а именно в случае:

- голодания или недоедания
- печеночной недостаточности

Йодсодержащие контрастные средства:

- Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

Комбинации, требующие мер предосторожности при их применении

Некоторые лекарственные средства, такие как НПВС, включая ингибиторы ЦОГ-2, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ингибиторы АКФ, диуретики, особенно петлевые, могут повышать риск возникновения лактоацидоза вследствие их потенциального отрицательного влияния на функцию почек.

Лекарственные препараты с присущей гипергликемической активностью

Например, глюкокортикоиды (при системном и местном пути введения) и симпатомиметики. Может потребоваться более частый мониторинг уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости следует

скорректировать дозировку метформина при лечении другим препаратом и при прекращении его приема.

Транспортеры органических катионов (ТОК)

Метформин является субстратом для обоих субстратов ТОК1 и ТОК2.

Совместное применение метформина с:

- ингибиторами ТОК1 (верапамил) – возможно снижение эффективности метформина;
- индукторы ТОК 1 (рифампицин) – возможно повышение всасывания из ЖКТ и эффективности метформина;
- ингибиторы ТОК 2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетамиб, изавуконазол) могут понизить почечную элиминацию метформина и как следствие привести к повышению метформина в плазме;
- ингибиторы ТОК1 и ТОК2 (кризотиниб, олапариб) могут влиять на эффективность и выведение метформина.

При совместном применении метформина с другими лекарственными средствами необходимо соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью из-за возможного повышения концентрации метформина в плазме.

Специальные предупреждения

Лактоацидоз

Лактоацидоз – очень редкое, но серьезное метаболическое осложнение, чаще всего возникающее на фоне острого ухудшения функции почек, сердечно-легочных заболеваний или сепсиса. Накопление метформина возникает на фоне острого прогрессирования почечной недостаточности, что повышает риск лактоацидоза.

В случае дегидратации (тяжелая диарея, рвота, лихорадка, сниженное потребление жидкости), рекомендовано временно прекратить прием метформина и связаться с лечащим врачом.

Пациентам, принимающим метформин, необходимо с осторожностью назначать препараты, влияющие на функцию почек, такие как антигипертензивные, диуретики, НПВС. Другие факторы риска развития лактоацидоза: неконтролируемый прием алкоголя, печеночная недостаточность, неадекватно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, любые состояния, связанные с гипоксией, совместное назначение с лекарственными средствами, способствующими развитию лактоацидоза.

Пациенты и/или лица, ухаживающие за пациентами, должны быть информированы о риске возникновения лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, судорогами мышц, астенией и гипотермией, которые предшествуют коме. В случае выявления подозреваемых симптомов, пациенту следует прекратить прием метформина и обратиться за медицинской помощью. При диагностическом обследовании выявляется снижение pH крови (< 7.35), повышение уровня лактата в крови (> 5 ммоль/л) и уровня анионов, а также повышение соотношения лактат/пируват.

Функция почек

Показатель СКФ должен определяться перед началом и регулярно во время лечения препаратом Глюкофаж® XR. Метформин противопоказан у пациентов с СКФ <30 мл/мин и должен быть временно отменен при возникновении состояний, связанных с нарушением функции почек.

Функция сердца

Пациенты с сердечной недостаточностью более предрасположены риску гипоксии и почечной недостаточности. У пациентов со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять только при регулярном мониторинге функции сердца и почек.

Пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью Глюкофаж® XR противопоказан.

Пожилые пациенты

В виду ограниченных данных по терапевтической эффективности снижения риска развития сахарного диабета 2 типа у пациентов старше 75 лет, метформин не рекомендован.

Введение контрастных веществ на основе йода

Внутрисосудистое введение контрастных веществ на основе йода при рентгенологических исследованиях может приводить к почечной недостаточности. Она может приводить к накоплению метформина и риску лактоацидоза. Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

Хирургия

Прием метформина следует прекращать за 48 часов до проведения плановой операции с общей спинальной или эпидуральной анестезией. Терапию можно возобновить не ранее чем через 48 часов после операции или при возобновлении перорального питания при условии установления нормальной функции почек.

Другие меры предосторожности

Пациентам требуется соблюдать диету с правильным распределением употребления углеводов в течение дня. Лицам с избыточной массой тела следует придерживаться низкокалорийной диеты.

Необходимо регулярно проводить лабораторные анализы для мониторинга течения болезни. Метформин может снижать уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови. Риск низкого уровня витамина В₁₂ увеличивается с повышением дозы метформина, продолжительности лечения у пациентов с известными факторами риска, вызывающими дефицит витамина В₁₂. В случае подозрения на дефицит витамина В₁₂ (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови. Периодический мониторинг витамина В₁₂ может быть необходим у пациентов с факторами риска дефицита витамина В₁₂.

Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока она хорошо переносится и не имеет противопоказаний, а соответствующее корректирующее лечение дефицита витамина В₁₂ проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Монотерапия метформином никогда не вызывает гипогликемию, хотя рекомендуется соблюдать осторожность, когда он применяется в сочетании с инсулином или другими оральными противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Оболочка таблеток может обнаруживаться в кале.

Беременность и период лактации

Неконтролируемая гипергликемия в предзачаточный период и во время беременности связана с повышенным риском врожденных патологий, невынашиванием беременности, гипертензией вызванной беременностью, преэклампсией и перинатальной смертностью. Важно поддерживать уровень глюкозы в крови максимально близким к норме на протяжении всей беременности, чтобы снизить риск неблагоприятных исходов связанных с гипергликемией для матери и ребенка.

Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут быть такими же высокими, как у матери.

Достаточный объем данных применения метформина у беременных не указывают на повышение риска врожденных нарушений или фето/неонатальную токсичность после воздействия метформина в предзачаточный период и/или во время беременности.

Ограниченные данные по применению метформина у беременных не указывают на повышение риска врожденных нарушений.

На основании ограниченных данных метформин не влияет на двигательное и социальное развитие детей в возрасте до 4 лет, подвергшихся воздействию метформина во время беременности.

При клинической необходимости применение метформина может быть рассмотрено во время беременности и в предзачаточный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину. Метформин экскретируется в грудное молоко. У вскармливаемых грудью новорожденных/младенцев никаких нежелательных явлений не выявлялось. Однако, поскольку имеются лишь ограниченные данные, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения метформином. Решение о прекращении грудного вскармливания должно приниматься с учетом оценки пользы грудного вскармливания и потенциального риска нежелательного влияния на человека.

Репродуктивная функция

Метформин не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс при его применении в дозах 600 мг/кг/сутки, что приблизительно втрое превышает максимальную суточную рекомендуемую дозу для человека, рассчитываемую с учетом площади поверхности тела.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Моноterapia метформином не вызывает гипогликемии и, следовательно, не оказывает действия на способность управлять автомобилем и механизмами.

Однако пациентам следует проявлять бдительность в отношении риска гипогликемии, когда метформин применяется в сочетании с другими противодиабетическими средствами (например, производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидами).

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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

Снижение риска развития сахарного диабета

Метформин должен назначаться только в случаях, когда модификация образа жизни в течение 3-6 месяцев не приводит к адекватному контролю гликемии.

- лечение должно быть начато с дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина
- через 10-15 дней от начала терапии рекомендовано провести оценку уровня гликемии (глюкозотолерантный тест и/или уровень гликемии натощак и/или гликированный гемоглобин должны быть в пределах нормы). Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 2000 мг в сутки во время ужина.
- рекомендован регулярный мониторинг (каждые 3-6 месяцев) гликемического статуса (оценка глюкозотолерантного теста, гликемии натощак, гликированного гемоглобина).
- решение о повторной оценке продолжения терапии может быть принято в случае, если пациент успешно модифицировал образ жизни и питания.

Моноterapia и сочетание с другими оральными противодиабетическими средствами.

Таблетки с пролонгированным высвобождением 750 мг:

Глюкофаж[®] XR 750 мг предназначен для пациентов, которые уже получали таблетки метформина (пролонгированного или немедленного высвобождения). Доза Глюкофаж[®] XR 750 мг должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток метформина (пролонгированного или немедленного высвобождения), до 1500 мг максимально, следует принимать с вечерним приемом пищи.

После 10 - 15 дней лечения рекомендуется проверить при помощи измерения глюкозы в крови, что доза Глюкофаж[®] XR 750 мг достаточна.

Таблетки с пролонгированным высвобождением 1000 мг:

Глюкофаж[®] XR 1000 мг следует принимать один раз в день с вечерним приемом пищи, при этом максимальная рекомендуемая доза составляет 2 таблетки в день.

Глюкофаж® XR 1000 мг предусмотрен для поддерживающей терапии у пациентов, в данное время принимающих либо 1000 мг, либо 2000 мг метформина гидрохлорида. При переходе суточная доза Глюкофажа® XR должна быть эквивалентна текущей суточной дозе метформина гидрохлорида.

Для пациентов, получающих метформин гидрохлорид в дозе более 2000 мг в день, переход на Глюкофаж® XR не рекомендован.

Если гликемического контроля не удастся достичь при приеме максимальной дозы Глюкофажа® XR в 2000 мг один раз в день, то следует рассматривать режим приема два раза в день, при котором обе дозы принимаются с пищей, во время утреннего и вечернего приема пищи. Если гликемического контроля все же достичь не удастся, пациентов можно перевести на стандартные таблетки метформина гидрохлорида с максимальной суточной дозой 3000 мг в день.

В случае перехода с другого орального противодиабетического средства титрование дозы следует начинать с Глюкофаж® XR 500 мг перед переходом на Глюкофаж® XR 750 мг или Глюкофаж® XR 1000 мг, как указано выше.

Сочетание с инсулином:

Метформина гидрохлорид и инсулин можно применять в комбинированной терапии для достижения более адекватного контроля над уровнем глюкозы в крови. Обычная начальная доза Глюкофажа® XR составляет 500 мг один раз в день, и ее принимают с вечерним приемом пищи, тогда как дозировку инсулина корректируют на основании измерений уровня глюкозы в крови. После титрования следует рассматривать переход на Глюкофаж® XR 750 мг или Глюкофаж® XR 1000 мг.

Пожилые люди:

Из-за потенциального ухудшения функции почек у пожилых людей дозировку метформина гидрохлорида следует скорректировать с учетом функции почек. Необходима регулярная оценка функции почек.

Метформин не рекомендован пациентам старше 75 лет из-за неустановленной пользы снижения риска наступления сахарного диабета 2 типа.

Пациенты с нарушениями функции почек:

Необходимо определять скорость клубочковой фильтрации (СКФ) перед началом лечения метформином и в дальнейшем – ежегодно. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов почечную функцию следует оценивать каждые 3-6 месяцев.

СКФ (мл/мин)	Максимальная суточная доза	Дополнительное заключение
60-89	2000 мг	Снижение дозы в соответствии со снижением почечной

		функции
45-59	2000 мг	До назначения метформина должны быть оценены факторы, повышающие риск лактоацидоза
30-44	1000 мг	Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы
<30	-	Назначение метформина противопоказано

Дети:

Из-за отсутствия соответствующих данных Глюкофаж® XR не следует принимать детям.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: при приеме метформина гидрохлорида в дозах до 85 г гипогликемии не наблюдалась, хотя в таких условиях развивался лактоацидоз. Значительная передозировка или сопутствующие факторы риска метформина гидрохлорида могут приводить к лактоацидозу.
Лечение: Лактоацидоз является неотложной ситуацией, и его необходимо лечить в стационаре. Наиболее эффективным способом удаления лактата и метформина является гемодиализ.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Во время начала лечения наиболее частыми нежелательными реакциями является тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно.

При приеме Глюкофажа® XR могут возникать следующие нежелательные реакции.

Частоты определяются следующим образом: очень часто: >1/10; часто \geq 1/100, <1/10; нечасто \geq 1/1 000, <1/100; редко \geq 1/10 000, <1/1 000; очень редко <1/10 000.

В каждой группе частот нежелательные реакции представлены в порядке снижения серьезности.

Расстройства обмена веществ и питания

Часто

- снижение, дефицит витамина В₁₂

Очень редко

- лактоацидоз

Расстройства нервной системы

Часто

- нарушение вкуса

Желудочно-кишечные расстройства

Очень часто

- желудочно-кишечные расстройства, такие как
 - тошнота
 - рвота
 - диарея
 - боль в животе и
 - потеря аппетита

Указанные нежелательные эффекты возникают наиболее часто в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Также переносимость для желудочно-кишечного тракта можно повысить путем медленного увеличения дозы.

Расстройства гепатобилиарной системы

Очень редко

- аномальные результаты исследований функции печени
- гепатит

Данные реакции разрешались после прекращения приема метформина.

Расстройства со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень редко

- кожные реакции, такие как
- эритема
- зуд
- крапивница

Сообщение о нежелательных реакциях

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов:

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка с пролонгированным высвобождением 750 мг содержит активное вещество - 750 мг метформина гидрохлорида, что соответствует 753,8 мг основания метформина,

вспомогательные вещества: натрия кармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), гипромеллоза 100 000 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208), магния стеарат, вода очищенная

Одна таблетка с пролонгированным высвобождением 1000 мг содержит активное вещество - 1000 мг метформина гидрохлорида, что соответствует 1005,0 мг основания метформина,

вспомогательные вещества: натрия кармеллоза (натрия карбоксиметилцеллюлоза), гипромеллоза 100 000 сР (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208), магния стеарат, вода очищенная

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки с пролонгированным высвобождением 750 мг: таблетки капсуловидной формы, двояковыпуклые, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «750» на одной стороне таблетки и «Merck» на другой стороне таблетки;

Таблетки с пролонгированным высвобождением 1000 мг: таблетки капсуловидной формы, двояковыпуклые, от белого до почти белого цвета, с гравировкой «1000» на одной стороне таблетки и «Merck» на другой стороне таблетки.

Форма выпуска и упаковка

По 15 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки и алюминиевой фольги или ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку (для дозировки 750 мг).

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из ПВХ/ПВДХ пленки и алюминиевой фольги.

По 6 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку (для дозировки 1000 мг).

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Мерк Хелскеа КГаА, Германия

Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Germany

Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия

Телефон/Факс: +49 6151 72-0/+49 6151 72-2000

Электронная почта: service@merckgroup.com

Держатель регистрационного удостоверения

ООО «Мерк»,

ул. Валовая, дом 35, г. Москва, 115054, Россия

Телефон: +7-495-937-33-04

Факс: +7-495-937-33-05

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Ацино Каз»

Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Нұрсұлтан

Назарбаев, дом 223, н.п. 243, почтовый индекс 050047

Номер телефона: +7 727 364 56 61, +7 727 291 61 51

Адрес электронной почты: PV-KAZ@acino.swiss