# УТВЕРЖДЕНО

Приказ Министерства

здравоохранения Украины

 23.01.2017 № 54

**Регистрационное удостоверение**

 **№ UA/11857/01/01**

 **UA/11857/01/02**

 **ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНО**

 **Приказ Министрства**

 **здравоохранения Украины**

 **20.10.2021 № 2272**

## ИНСТРУКЦИЯ

**по медицинскому применению лекарственного средства**

 **ДИАФОРМИН® SR**

 **(DIAFORMIN® SR)**

***Состав:***

*действующее вещество*: мetformin;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 500 мг или 1000 мг;

*вспомогательные вещества*: кислота стеариновая, шеллак, повидон (К-30), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

состав плёночной оболочки: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (Е 171), пропиленгликоль, макрогол 6000, тальк.

**Лекарственная форма*.*** Таблетки пролонгированного действия.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки пролонгированного действия по 500 мг: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые плёночной оболочкой, почти белого цвета, гладкие с обеих сторон;

таблетки пролонгированного действия по 1000 мг: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые плёночной оболочкой, почти белого цвета, с риской с одной стороны и гладкие с другой стороны.

**Фармакотерапевтическая группа.** Пероральные гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТХ А10В А02.

***Фармакологические свойства.***

*Фармакодинамика.*

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

Метформин действует тремя способами:

- приводит к снижению продуцирования глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;

- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы

- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

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

Фармакодинамические эффекты.

Клинические исследования показали, что основным не гликемическим эффектом метформина является стабилизация или незначительное уменьшение массы тела.

Независимо от своего действия на уровень глюкозы в крови, таблетки метформина с немедленным высвобождением проявляют положительный эффект на метаболизм липидов. Этот эффект был доказан при применении терапевтических дозировок в контролируемых средне- или долгосрочных клинических исследованиях: таблетки метформина с немедленным высвобождением снижают содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Подобный эффект не наблюдался при применении таблеток пролонгированного действия, вероятно, в связи с применением препарата вечером, из-за этого может наблюдаться повышение содержания триглицеридов.

Клиническая эффективность*.*

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа.

Программа профилактики сахарного диабета (DPP) у взрослых была многоцентровым рандомизированным контролируемым клиническим исследованием, в котором оценивали эффективность внедрения активного образа жизни или применения метформина для предупреждения или задержки развития сахарного диабета 2-го типа. Критериями включения были возраст ≥25 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥24 кг/м2 (≥22 кг/м2 для американцев азиатского происхождения) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) плюс уровень глюкозы натощак 95–125 мг/дл (или ≤125 мг/дл для американских индейцев). Пациентам был назначен активный образ жизни, 850 мг метформина 2 раза в сутки плюс стандартные изменения образа жизни, или плацебо плюс стандартные изменения образа жизни.

Средние исходные значения для участников DPP (n=3,234 для 2,8 года) были следующими: возраст 50,6 ± 10,7 года, уровень глюкозы в плазме крови натощак 106,5 ± 8,3 мг/дл, уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после приема глюкозы в дозе 164,6 ± 7,0 мг/дл и ИМТ 34,0 ± 6,7 кг/м2. Внедрение активного образа жизни совместно с применением метформина способно значительно снизить риск развития сахарного диабета по сравнению с плацебо: 58 % (95 % ДИ 48–66 %) и 31 % (95 % ДИ 17–43 %) соответственно.

Преимущество внедрения изменения образа жизни в сравнении с применением метформина было выше у пациентов пожилого возраста

Пациенты, которые получили наибольшую пользу от лечения метформином, были в возрасте от 45 лет с ИМТ ≥35 кг/м2, у которых базовый уровень глюкозы через 2 ч составлял 9,6–11,0 ммоль/л, базовый уровень HbA1с — ≥6,0%, или пациенты с гестационным сахарным диабетом. Для предотвращения развития сахарного диабета в течение 3 лет из участников DPP - 6,9 пациента были в группе активного образа жизни и 13,9 — в группе терапии метформином. Точка достижения кумулятивной частоты возникновения сахарного диабета, равной 50%, была задержана примерно на 3 года в группе терапии метформином по сравнению с плацебо.

Исследование оценки результатов программы профилактики сахарного диабета (DPPOS) — это долгосрочное наблюдение DPP, включающее более 87% начальных DPP пациентов для дальнейшего длительного наблюдения.

Среди участников DPPOS (n=2776) кумулятивная частота возникновения сахарного диабета на 15-й год составляет 62 % в группе плацебо, 56 % в группе метформина и 55 % в группе внедрения активного образа жизни. Общие коэффициенты составляют 7,0; 5,7 и 5,2 случаев сахарного диабета на 100 пациенто-лет среди групп плацебо, метформина и активного образа жизни соответственно. По сравнению с группой плацебо в группе метформина риск развития сахарного диабета был снижен на 18% (коэффициент риска (КР) 0,82; 95 % ДИ 0,72–0,93; р=0,001) и на 27% (КР 0,73; 95 % ДИ 0,65–0,83; p < 0,0001) в группе активного образа жизни. По совокупной микроциркуляторной конечной точке нефропатии, ретинопатии и нейропатии результаты значительно не отличались между группами, но для участников, у которых не развился сахарный диабет в течение DPP/DPPOS, распространенность микрососудистых осложнений была на 28 % ниже, чем у тех, у кого возникла эта патология (КР 0,72; 95 % ДИ 0,63–0,83; р < 0,0001). Нет никаких сравнительных данных о влиянии метформина на макрососудистые осложнения у пациентов с НТГ и/или НГН и/или повышенным уровнем HbA1c.

Факторы риска диабета 2 типа, о которых известно из публикаций, включают принадлежность к монголоидной или негроидной расе, возраст старше 40 лет, дислипидемию, АГ, ожирение или избыточную массу тела, возраст, семейный анамнез (1-я ступень семейного родства с больным сахарным диабетом, гестационный сахарный диабет в анамнезе и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

Лечение сахарного диабета 2 типа.

Проспективное рандомизированное (UKPDS) исследование установило предпочтение углубленного контроля уровня глюкозы в крови у больных сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, получавших метформин гидрохлорид немедленного высвобождения как терапию первой линии после того, как диета оказалась недейственной. Анализ результатов исследования показал:

* значительное снижение абсолютного риска любого осложнения, связанного с сахарным диабетом, в группе метформина гидрохлорида (29,8 случая/1000 пациенто-лет) по сравнению с группой пациентов на диете (43,3 случая/1000 пациенто-лет), p=0,0023, и по сравнению с группами комбинированной терапии с сульфонилмочевиной и монотерапии инсулином (40,1 случая/1000 пациенто-лет), p=0,0034
* значительное снижение абсолютного риска связанной с сахарным диабетом смертности: метформина гидрохлорид — 7,5 случая/1000 пациенто-лет, только диета — 12,7 случая/1000 пациенто-лет, p=0,017
* значительное снижение абсолютного риска общей смертности: в группе метформина гидрохлорида — 13,5 случая/1000 пациенто-лет по сравнению с 20,6 случая/1000 пациенто-лет (p=0,011) в группе пациентов на диете и в группе комбинированной терапии с сульфонилмочевиной и монотерапии инсулином — 18,9 случая/1000 пациенто-лет (p=0,021)
* значительное снижение абсолютного риска инфаркта миокарда: метформина гидрохлорид — 11 случаев/1000 пациенто-лет, только диета — 18 случаев/1000 пациенто-лет (p=0,01).

Для метформина гидрохлорида, применяемого в качестве второй линии терапии в сочетании с сульфонилмочевиной, преимущество по клиническим результатам не продемонстрировано

При сахарном диабете 1-го типа комбинация метформина гидрохлорида и инсулина применялась у отдельных пациентов, но клиническое преимущество этой комбинации не было официально установлено

*Фармакокинетика.*

*Всасывание.* После приема метформина с пролонгированным высвобождением, абсорбция метформина значительно замедляется по сравнению с таблетками метформина с немедленным высвобождением.

После приема внутрь 1 таблетки метформина с пролонгированным высвобождением 1000 мг пациентами после приема пищи и натощак максимальная плазменная концентрация составляет 1214 нг/мл и достигается в среднем за 5 часов (от 4 до 10 часов).

При равновесном состоянии, как и при применении таблеток с немедленным высвобождением, максимальная концентрация (Сmax) и площадь под кривой AUC увеличиваются непропорционально введенной внутрь дозы. AUC после однократного приема внутрь 2000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с пролонгированным высвобождением аналогичное AUC, что наблюдается после приема 1000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с немедленным высвобождением 2 раза в сутки.

Колебания Сmax и AUC у отдельных субъектов в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с пролонгированным высвобождением по сравнению с колебаниями, которые наблюдаются в случае приема таблеток метформина гидрохлорида с немедленным высвобождением, сопоставимы.

После приема таблеток с пролонгированным высвобождением 1000 мг после приема пищи наблюдалось увеличение AUC на 77% (Сmax повышалась на 26 % и Тmax удлинялось до 1 часа).

Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не меняется в зависимости от состава пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина гидрохлорида в виде таблеток с пролонгированным высвобождением.

*Распределение.* Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, и достигается через то же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63-276 л.

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

*Выведение.* Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После приема дозы период полувыведения составляет около 6,5 часа. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

*Особые группы пациентов.*

*Почечная недостаточность.*

Имеются ограниченные данные в отношении пациентов с умеренной почечной недостаточностью, поэтому невозможно точно оценить системную экспозицию метформина в этой группе больных по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому необходима коррекция дозы в зависимости от клинической эффективности/переносимости (см. раздел «Способ применения и дозы»).

**Клинические свойства.**

***Показания.***

* Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточной массой тела и с НТГ\* и/или НГН\*, и/или повышенным уровнем HbA1C, которые имеют:
* высокий риск развития явного (манифестного) сахарного диабета 2 типа (см. раздел «Фармакодинамика»);
* прогрессирующие нарушения углеводного обмена несмотря на модификацию активного образа жизни в течение от 3 до 6 месяцев.

Лечение препаратом Диаформин® SR должно быть основано на оценке риска, включая соответствующие мероприятия контроля гликемии и свидетельства высокого риска со стороны сердечно-сосудистой системы.

Параллельно с началом применения метформина нужно продолжать изменения образа жизни за исключением тех случаев, когда пациент не способен к таким изменениям по медицинским причинам.

\* НТГ: нарушенная толерантность к глюкозе; НГН: нарушенная гликемия натощак.

* Лечение сахарного диабета 2-го типа у взрослых, особенно у больных с избыточной массой тела, в случае если диетотерапия и физические нагрузки не обеспечивают адекватного гликемического контроля. Диаформин® SR можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами или совместно с инсулином.

***Противопоказания.***

– повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;

– любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);

– диабетическая прекома;

– почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин);

– острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;

– заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострение хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;

– печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

*Комбинации, которые не рекомендуется применять.*

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

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества*. Пациентам следует прекратить применение метформина до или во время проведения исследования и возобновить не ранее чем через 48 часов после исследования при условии получения нормального результата функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

*Комбинации, которые следует применять с осторожностью.*

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

*Лекарственные средства, оказывающие гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики).* Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу препарата Диаформин® SR.

*Транспортеры органических катионов (OCT).* Метформин является субстратом обоих транспортеров OCT1 и OCT2.

Одновременное применение метформина с:

- ингибиторами OCT1 (такими как верапамил) может уменьшить эффективность метформина;

- индукторами OCT1 (такими как рифампицин) может увеличить желудочно-кишечное всасывание и эффективность метформина;

- ингибиторами OCT2 (такими как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить почечный клиренс метформина с последующим увеличением концентрации метформина в плазме крови

- ингибиторами обеих OCT1 и OCT2 (такими как кризотиниб, олапариб) может повлиять на эффективность и почечный клиренс метформина.

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

***Особенности применения.***

*Лактоацидоз.*

*Лактоацидоз* является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением, чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит накопление метформина, что увеличивает риск развития лактоацидоза. В случае обезвоживания (сильной диареи или рвоты, лихорадки или уменьшении употребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

Если пациент получает метформин, следует с осторожностью начинать лечение средствами, которые могут остро ухудшить функцию почек (например, гипотензивными препаратами, мочегонными средствами и НПВП).

Другие факторы риска возникновения лактоацидоза включают чрезмерное употребление алкоголя, печеночную недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также одновременное применение с лекарственными средствами, которые могут привести к лактатацидозу (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты и/или ухаживающие за ними лица должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза.

Характерными признаками лактоацидоза является ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления каких-либо симптомов лактоацидоза пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться к врачу.

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

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

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

*Пациенты пожилого возраста.*

В связи с ограниченными данными по терапевтической эффективности для уменьшения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала у пациентов в возрасте от 75 лет, таким пациентам назначения метформина не рекомендуется.

*Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства.* Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контрастиндуцированную нефропатию, что приводит к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Пациентам следует прекратить применение метформина до или во время проведения исследования и возобновить не ранее чем через 48 часов после исследования при условии получения нормального результата функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» ).

*Хирургические вмешательства.* Необходимо прекратить применение Диаформина® SR во время хирургического вмешательства с применением общей, спинальной или эпидуральной анестезии, и возобновлять не ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания при условии получения нормального результата функции почек.

*Другие меры предосторожности.* Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерного приема углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении Диаформина® SR с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами). Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это является нормальным явлением и не имеет клинического значения.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

*Беременность*

Неконтролируемый диабет во время беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Есть ограниченные данные применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий.

Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности рекомендуется не применять метформин для лечения нарушений гликемического контроля, или диабета. Для лечения диабета рекомендуется применять инсулин для поддержания уровня глюкозы крови максимально приближенного к нормальному для уменьшения риска развития пороков плода.

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

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

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.*

Диаформин® SR не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, поскольку монотерапия препаратом не вызывает гипогликемии.

Однако, следует с осторожностью применять метформин в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, меглитиниды) в связи с риском развития гипогликемии.

***Способ применения и дозы.***

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая.

*Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин)*

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа.

Метформин следует назначать только тогда, когда изменения в образе жизни в течение 3–6 месяцев не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

Лечение следует начинать с 1 таблетки препарата Диаформин® SR 500 мг 1 раз в сутки во время еды вечером.

Через 10–15 дней проведенного лечения дозу следует откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в крови (значение ОГТТ (оральный глюкозотолерантный тест) и/или содержание глюкозы в плазме крови натощак и/или HbA1c должны быть в норме). Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендуемая доза составляет 2000 мг 1 раз в день во время еды вечером.

Рекомендуется регулярно контролировать (каждые 3–6 месяцев) гликемический статус (значение ОГТТ и/или содержания глюкозы в плазме крови натощак и/или HbA1c), а также факторы риска для принятия решения о необходимости продления, изменения или прекращения лечения.

Также необходимо проводить повторную оценку лечения, если пациент впоследствии внедряет улучшение питания и/или физические нагрузки или если изменения состояния здоровья пациента позволяют изменить образ жизни.

*Монотерапия или комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами.*

Рекомендуемая начальная доза – 500 мг/сут.

Через 10-15 дней проведенного лечения дозу следует откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендуемая доза составляет 2000 мг/сут.

Диаформин® SR применять 1 раз в сутки во время еды вечером, увеличивая на 500 мг каждые 10-15 дней до 2000 мг. Если необходимого уровня гликемии нельзя достичь при применении Диаформина® SR в максимальной дозе 2000 мг, которую пациент принимает 1 раз в сутки, пациенту следует применять Диаформин® SR в дозе 1000 мг 2 раза в сутки во время еды. Если необходимый уровень гликемии не достигнут, можно применять таблетки Диаформин® в максимальной рекомендуемой дозе 3000 мг/сут.

Доза Диаформин® SR должна быть эквивалентна суточной дозе метформина (пролонгированного или немедленного высвобождения) до максимальной дозы 2000 мг во время еды вечером.

*Комбинированная терапия с инсулином*.

Для достижения лучшего контроля уровня глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза препарата Диаформин® SR составляет 500 мг/сут во время приема пищи вечером, тогда как дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Для пациентов, уже получавших метформин и инсулин в комбинированной терапии, доза препарата Диаформин® SR должна быть эквивалентна суточной дозе метформина, максимум 2000 мг, во время приема пищи вечером, тогда как дозировка инсулина регулируется на основе измерений глюкозы в крови.

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

Преимущество уменьшения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала не было установлено у пациентов в возрасте от 75 лет (см. раздел «Фармакодинамика»), поэтому таким пациентам не рекомендовано назначение метформина (см. раздел «Особенности применения»).

*Почечная недостаточность.* СКФ следует оценивать до начала лечения лекарственными средствами, содержащими метформин, и после начала лечения, по крайней мере, ежегодно. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста следует проводить тщательный контроль функции почек как можно чаще, например каждые 3−6 месяцев.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| СКФ(мл/мин) | Общая максимальная суточная доза | Дополнительные рекомендации |
| 60–89 | 2000 мг | При снижении функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы. |
| 45–59 | 2000 мг | Следует проанализировать факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особенности применения») до начала лечения метформином.Начальная дозировка составляет не более половины максимальной дозы. |
| 30-44 | 1000 мг |
| < 30 | - | Применение метформина противопоказано. |

***Дети.*** Препарат не применять детям, поскольку нет клинических данных относительно данной возрастной группы пациентов.

***Передозировка.***

При применении препарата в дозе 85 г развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут вызвать лактоацидоз. Лактоацидоз является неотложным состоянием. В случае развития лактоацидоза лечение препаратом Диаформином® SR необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. Наиболее эффективной мерой для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

***Побочные реакции.***

Согласно данным постмаркетинговых и контролируемых клинических исследований побочные реакции у пациентов, получавших метформин гидрохлорид пролонгированного высвобождения, были сходными по природе и степени тяжести с таковыми у пациентов, получавших метформин с немедленным высвобождением активного вещества.

Частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно.

Побочные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 и < 1/10), нечасто (> 1/1000 и < 1/100), редко (> 1/10000 и < 1/1000), очень редко (< 1/10000).

*Нарушение обмена веществ.*

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

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина В12, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови. Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза В12, если у пациента имеется мегалобластная анемия.

*Со стороны нервной системы.*

Часто: нарушение вкуса.

*Со стороны пищеварительного тракта*.

Очень часто: нарушения со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и в большинстве случаев спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта рекомендуется медленное увеличение дозы препарата.

*Со стороны гепатобилиарной системы*.

Очень редко: отдельные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитов, полностью исчезают после отмены метформина.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.*

Очень редко: кожные аллергические реакции, включая эритему, зуд, крапивницу.

***Срок годности.*** 3 года.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения.** Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере. По 3, 6 или 10 блистеров в пачке (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя USV Private Limited, Индия).

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**АО «Фармак».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Дата последнего пересмотра.** 20.10.2021.