

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІАФОРМІН® SR
(DIAFORMIN® SR)

Склад:

діюча речовина: metformin;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: кислота стеаринова, шелак, повідон (К-30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад плівкової оболонки: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), пропіленгліколь, макрогол 6000, тальк.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки пролонгованої дії по 500 мг: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, майже білого кольору, гладкі з обох сторін;

таблетки пролонгованої дії по 1000 мг: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, майже білого кольору, з рискою з одного боку і гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує у плазмі крові як вихідний рівень глюкози, так і рівень глюкози після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування гліюконеогенезу та гліюкогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах за рахунок поліпшення захоплення та утилізації периферичної глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез гліюкогену, впливаючи на гліюкогенсинтетазу. Збільшує транспортну ємність усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT). Клінічні дослідження показали, що основною дією метформіну є стабілізація або незначна втрата маси тіла.

Незалежно від своєї дії на глікемію, таблетки метформіну із негайним вивільненням виявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні терапевтичних дозувань у контрольованих середньо- або довготривалих клінічних дослідженнях: таблетки метформіну із негайним вивільненням знижують вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Подібний ефект не спостерігався при застосуванні таблеток пролонгованої дії, ймовірно, у зв'язку із застосуванням препарату ввечері. Через це також може спостерігатися підвищення вмісту тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому таблеток Діаформін® SR із пролонгованим вивільненням, абсорбція метформіну значно уповільнюється порівняно із таблетками метформіну із негайним вивільненням. Час досягнення максимальної плазмової концентрації (T_{max}) становить 7 годин (T_{max} для таблеток зі швидким вивільненням становить 2,5 години).

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток із негайним вивільненням, максимальна концентрація (C_{max}) та площа під кривою AUC збільшуються непропорційно до введеної внутрішньої дози. AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням аналогічне AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну у вигляді таблеток із негайним вивільненням два рази на добу.

Коливання C_{max} та AUC в окремих суб'єктів у випадку прийому таблеток метформіну з пролонгованим вивільненням порівнянні з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну із негайним вивільненням.

Після прийому таблеток із пролонгованим вивільненням натще спостерігалось зниження AUC на 30 % (C_{max} і T_{max} залишалися незмінними).

Всмоктування метформіну з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно від складу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до 2000 мг метформіну у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням.

Розподіл. Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація у крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, імовірно за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об'єм розподілу (Vd) коливається у діапазоні 63-276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться у незміненому вигляді з сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв, це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та каналцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів.

Ниркова недостатність.

Наявні обмежені дані щодо пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності, тому неможливо точно оцінити системну експозицію метформіну в цій групі пацієнтів порівняно із пацієнтами із нормальною функцією нирок. Тому необхідне коригування дози згідно із клінічною ефективністю/переносимістю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) у дорослих (особливо у хворих з надмірною масою тіла) при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень, як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²);
- гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Комбінації, які не рекомендується застосовувати.

Алкоголь.

Гостра алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом Діаформін® SR слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини

Внутрішньосудинне застосування йодовмісних контрастних речовин може призвести до функціональної ниркової недостатності, і як наслідок, накопичення метформіну та підвищити ризик розвитку лактоацидозу.

Пацієнтам з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45 – 60 мл/хв/1,73 м²) застосування метформіну слід припинити за 48 годин до введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю.

Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики, хлорпромазин). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Діаформіну® SR під контролем рівня глікемії.

Інгібітори АПФ можуть знижувати рівень глюкози у крові. За необхідності, слід відкоригувати дозування препарату під час сумісної терапії.

Діуретичні засоби, особливо петльові діуретики, можуть підвищувати ризик розвитку лактоацидозу внаслідок можливого зниження функції нирок.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням (високий рівень летальності при відсутності невідкладного лікування), що може виникнути як результат кумуляції метформіну. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу у пацієнтів із цукровим діабетом з нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок. Необхідно проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення (сильна діарея або блювання), або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У разі виникнення зазначених загострень необхідно тимчасово припинити застосування метформіну.

Слід враховувати інші фактори ризику для уникнення розвитку лактоацидозу: погано контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, надмірне вживання алкоголю, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією (декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда) (див. розділ «Протипоказання»).

Лактоацидоз може проявлятися у вигляді неспецифічних симптомів, таких як м'язові судоми, порушення травлення, біль у животі і тяжка астенія. Пацієнтам слід негайно повідомити лікаря про виникнення таких реакцій, особливо, якщо раніше пацієнти добре переносили застосування метформіну. У таких випадках необхідно тимчасово припинити застосування метформіну до з'ясування ситуації. Терапію метформіном слід поновлювати після оцінки співвідношення користь/ризик в індивідуальних випадках та оцінки функції нирок.

Діагностика. Лактоацидоз характеризується ацидозною задишкою, болем у животі та гіпотермією, в подальшому можливий розвиток коми. Діагностичні показники: лабораторне зниження рН крові, підвищення сироваткової концентрації лактату вище 5 ммоль/л, збільшення аніонного проміжку і співвідношення лактат/піруват. У випадку розвитку лактоацидозу необхідно негайно госпіталізувати пацієнта (див. розділ «Передозування»). Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку та симптоми лактоацидозу.

Ниркова недостатність. Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування препаратом Діаформін® SR необхідно перевіряти рівень креатиніну (можна оцінити за рівнем креатиніну плазми крові за допомогою формули Кокрофта-Голта) або ШКФ:

- пацієнтам із нормальною функцією нирок не менше 1 разу на рік;
- пацієнтам із кліренсом креатиніну на нижній межі норми та пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

У випадку, коли кліренс креатиніну < 45 мл/хв (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), застосовувати метформін протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Зниження функції нирок у пацієнтів літнього віку зустрічається часто та протікає безсимптомно. Слід проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад у випадку зневоднення або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У таких випадках також рекомендується перевіряти функцію нирок перед початком лікування метформіном.

Серцева функція. Пацієнти із серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати при регулярному моніторингу серцевої та ниркової функції. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньосудинне застосування рентгеноконтрастних засобів для радіологічних досліджень може спричинити ниркову недостатність, та, як наслідок, призвести до кумуляції метформіну і підвищення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам з ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м² застосування метформіну необхідно припинити до або під час проведення дослідження і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м²) застосування метформіну слід припинити за 48 годин до введення йодовмісних рентгеноконтрастних речовин і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення дослідження, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування Діаформіну® SR за 48 годин до планового хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або перидуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування та тільки якщо встановлена нормальна функція нирок.

Інші застережні заходи. Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати лабораторні показники рівня глюкози в крові.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії. При одночасному застосуванні Діаформіну® SR з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідом) можливе посилення гіпоглікемічної дії.

Можлива наявність фрагментів оболонки таблеток у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної смертності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітними жінками, які не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічні дослідження не виявили негативного впливу на вагітність, розвиток ембріона або плода, пологи та післяпологовий розвиток. У разі планування вагітності, а також у випадку

настання вагітності, слід відмінити терапію метформіном, повідомити лікаря та призначити інсулінотерапію для підтримання рівня глюкози у крові максимально наближеним до нормального, задля зменшення ризику розвитку вад плода.

Годування груддю. Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходились на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії препаратом Діаформін® SR. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням переваг грудного годування та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/добу, що майже в три рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини та розраховується, виходячи із площі поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Діаформін® SR не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами, оскільки монотерапія препаратом не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, меглінітиди) у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи.

Монотерапія або комбінована терапія у поєднанні з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Рекомендована початкова доза – 500 мг на добу.

Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в сироватці крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза – 2000 мг на добу.

Дозу препарату слід приймати 1 раз на добу під час прийому їжі ввечері, збільшуючи на 500 мг кожні 10-15 днів до 2000 мг. Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягти при застосуванні Діаформіну® SR у максимальній дозі 2000 мг, яку приймає пацієнт 1 раз на добу, цю дозу можна розділити на 2 прийоми на добу (1 раз зранку і 1 раз ввечері під час прийому їжі). Якщо необхідного рівня глікемії не досягнуто, можна застосовувати Діаформін® SR у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг на добу.

Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату Діаформін® SR, таблеток з пролонгованим вивільненням, має бути еквівалентна добовій дозі таблеток із негайним вивільненням. Пацієнти, які отримують терапію метформіном удозі вище 2000 мг на добу, не рекомендується переходити на терапію препаратом Діаформін® SR.

У разі переходу на препарат Діаформін® SR, таблетки з пролонгованим вивільненням, необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного препарату для перорального застосування.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза Діаформіну® SR становить 500 мг на добу під час прийому їжі ввечері, тоді як дозу інсуліну необхідно підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

У пацієнтів літнього віку можливе погіршення функції нирок, тому дозу метформіну необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок, яку слід проводити регулярно (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Метформін можна застосовувати пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, стадія IIIa (кліренс креатиніну 45–59 мл/хв або ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м²) лише у разі відсутності інших умов, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу, з наступним коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг або 750 мг

метформіну гідрохлориду 1 раз на добу. Максимальна доза становить 1000 мг на добу. Слід проводити ретельний моніторинг функції нирок (кожні 3 - 6 місяців).

Якщо кліренс креатиніну або ШКФ знижується до < 45 мл/хв або 45 мл/хв/1,73 м² відповідно, необхідно негайно припинити застосування метформіну.

Діти. Препарат не застосовувати дітям, оскільки немає клінічних даних стосовно цієї вікової групи пацієнтів.

Передозування.

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось, однак спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричинити виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом. У випадку розвитку лактоацидозу лікування Діаформіном[®] SR необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Найчастішими небажаними реакціями, особливо на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми, як правило, минають самостійно.

Метаболічні порушення та порушення з боку харчування: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

При тривалому застосуванні препарату у пацієнтів із мегалобластною анемією може знижуватися всмоктування вітаміну В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові.

З боку нервової системи: порушення смаку.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і, як правило, спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дози препарату.

З боку гепатобіліарної системи: порушення показників функції печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні алергічні реакції, включаючи еритему, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток в блістері. По 3, 6 або 10 блістерів у пачці (пакування із форми in bulk фірми-виробника «USV Private Limited», Індія).

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 23.01.2017.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
23.01.2017 № 54
Регистрационное удостоверение
№ UA/11857/01/01
UA/11857/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДИАФОРМИН SR
(DIAFORMIN® SR)

Состав:

действующее вещество: metformin;

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 в плазме крови как исходный уровень глюкозы, так и уровень глюкозы после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта.

Метформин действует тремя путями:

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

- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах за счет улучшения захвата и утилизации периферической глюкозы;

- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT). Клинические исследования показали, что основным действием метформина является стабилизация или незначительная потеря массы тела.

Независимо от своего действия на гликемию, таблетки метформина с немедленным высвобождением выявляет 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

продолженного действия, вероятно, в связи с применением препарата вечером. Поэтому также может наблюдаться повышение содержания триглицеридов.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема таблеток Диаформин SR с пролонгированным высвобождением, абсорбция метформина значительно замедляется по сравнению с таблетками метформина с немедленным высвобождением. Время достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max}) составляет 7 часов (T_{max} для таблеток с быстрым высвобождением составляет 2,5 часа).

При равновесном состоянии, как и при применении таблеток с немедленным высвобождением, максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой AUC увеличиваются непропорционально к введенной внутрь дозы. AUC после однократного приема внутрь 2000 мг метформина в виде таблеток с пролонгированным высвобождением аналогично AUC, что наблюдается после приема 1000 мг метформина в виде таблеток с немедленным высвобождением два раза в сутки.

Колебания C_{max} и AUC у отдельных субъектов в случае приема таблеток метформина с пролонгированным высвобождением в сравнении с колебаниями, которые наблюдаются в случае приема таблеток метформина с немедленным высвобождением.

После приема таблеток с пролонгированным высвобождением натошак наблюдалось снижение AUC на 30 % (C_{max} и T_{max} оставались неизменными).

Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не меняется в зависимости от состава пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина 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 приблизительно через тоже время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63-276 л.

Метаболизм. Метформин выводится в неизменном 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 перорального 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 о пациентах с умеренной степенью почечной недостаточности, поэтому невозможно точно оценить системную экспозицию метформина в этой группе пациентов по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому необходима корректировка дозы согласно клинической эффективности/переносимости (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Клинические характеристики.

Показания.

Сахарный диабет 2 типа (инсулинонезависимый) у взрослых (особенно у больных с избыточной массой тела) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, 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;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома;
- почечная недостаточность умеренной (стадия 3b) и тяжелой степени или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин или СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²);

- 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.

Острая алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактоацидоза, особенно в случаях голодания или соблюдения низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности. При лечении препаратом Диаформин SR следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества.

Внутрисосудистое применение йодсодержащих контрастных веществ может привести к функциональной почечной недостаточности, и как следствие накоплению метформина и повысить риск развития лактоацидоза.

Пациентам с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Особенности применения»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45 – 60 мл/мин/1,73 м²) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

Лекарственные средства, оказывающие гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики, хлорпромазин). Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу Диаформина SR под контролем уровня гликемии.

Ингибиторы АПФ могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости, следует откорректировать дозировку препарата во время совместной терапии.

Диуретические средства, особенно петлевые диуретики, могут повышать риск развития лактоацидоза вследствие возможного снижения функции почек.

Особенности применения.

Лактоацидоз является редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), что может возникнуть как результат кумуляции метформина. Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом с почечной недостаточностью или резким ухудшением функции почек. Необходимо проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например, в случае обезвоживания (сильная диарея или рвота), или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В случае возникновения указанных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.

Следует учитывать другие факторы риска для предотвращения развития лактоацидоза: плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность или любое состояние, связанное с гипоксией (декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда) (см. раздел «Противопоказания»).

Лактоацидоз может проявляться в виде неспецифических симптомов, таких как мышечные

судороги, нарушение пищеварения, боль в животе и тяжелая астения. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно, если раньше пациенты хорошо переносили применение метформина. В таких случаях необходимо временно прекратить применение метформина до выяснения ситуации. Терапию метформином следует возобновлять после оценки соотношения польза/риск в индивидуальных случаях и оценки функции почек.

Диагностика. Лактоацидоз характеризуется ацидотной одышкой, болью в животе и гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы. Диагностические показатели: лабораторное снижение рН крови, повышение сывороточной концентрации лактата выше 5 ммоль/л, увеличение анионного промежутка и соотношения лактат/пируват. В случае развития лактоацидоза необходимо немедленно госпитализировать пациента (см. раздел «Передозировка»). Врач должен предупредить пациентов о риске развития и симптомы лактоацидоза.

Почечная недостаточность. Поскольку метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения препаратом Диаформин SR необходимо проверять уровень креатинина (можно оценить по уровню креатинина плазмы крови с помощью формулы Кокрофта-Голта) или СКФ:

- пациентам с нормальной функцией почек не менее 1 раза в год;
- пациентам с клиренсом креатинина на нижней границе нормы и пациентам пожилого возраста не менее 2-4 раз в год.

В случае, когда клиренс креатинина < 45 мл/мин (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²), применять метформин противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста встречается часто и протекает бессимптомно. Следует проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например в случае обезвоживания или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В таких случаях также рекомендуется проверять функцию почек перед началом лечения метформином.

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»).

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства. Внутрисосудистое применение рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может привести к почечной недостаточности, и, как следствие, привести к кумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Пациентам с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применения метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м²) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Хирургические вмешательства. Необходимо прекратить применение Диаформина SR за 48 часов до планового хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или перидуральной анестезией, и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только если установлена нормальная функция почек.

Другие предупредительные меры. Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерный прием 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. При одновременном применении Диаформина SR с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидом) возможно усиление гипогликемического действия.

Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это нормальное явление и не имеет клинического значения.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Неконтролируемый диабет в период беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной смертности. Есть ограниченные данные применения метформина беременными женщинами, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и развитие после рождения. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности, следует отменить терапию метформином, сообщить врачу и назначить инсулинотерапию для поддержания уровня глюкозы в крови максимально приближенным к нормальному для уменьшения риска развития пороков плода.

Кормление грудью. Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, которые находились на грудном вскармливании, побочных эффектов не наблюдалось. Однако, поскольку недостаточно данных о безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии препаратом Диаформин SR. Решение о прекращении грудного вскармливания необходимо принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания 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 три раза превышало максимальную рекомендованную суточную дозу для человека и рассчитывается, исходя из площади 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.

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

Рекомендованная начальная доза - 500 мг в сутки.

Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в сыворотке крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Максимальная рекомендованная доза – 2000 мг в сутки.

Дозу препарата следует принимать 1 раз в сутки во время приема пищи 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 принимает пациент 1 раз в сутки, дозу можно разделить на 2 приема в сутки (1 раз утром и 1 раз вечером во время приема пищи). Если необходимого уровня гликемии не достигнуто, можно применять Диаформин SR в максимальной рекомендуемой дозе 3000 мг в сутки.

Для пациентов, которые уже лечились метформином, начальная доза препарата Диаформин SR, таблеток с пролонгированным высвобождением, должна быть эквивалентна суточной дозе

таблеток с немедленным высвобождением. Пациентам, которые получают терапию метформином в дозе выше 2000 мг в сутки, не рекомендуется переходить на терапию препаратом Диаформин SR.

В случае перехода на препарат Диаформин SR, таблетки с пролонгированным высвобождением, необходимо прекратить прием другого противодиабетического препарата для перорального приема.

Комбинированная терапия в сочетании с инсулином.

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью. Метформин можно применять пациентам с умеренной почечной недостаточностью, стадия IIIa (клиренс креатинина 45 - 59 мл/мин или СКФ 45 - 59 мл/мин/1,73 м²) только в случае отсутствия других условий, которые могут повысить риск развития лактоацидоза, с последующей корректировкой дозы: начальная доза составляет 500 мг или 750 мг метформина гидрохлорида 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек (каждые 3 - 6 месяцев).

Если клиренс креатинина или СКФ снижается до < 45 мл/мин или 45 мл/мин/1,73 м² соответственно, необходимо немедленно прекратить применение метформина.

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

Передозировка.

При применении препарата в дозе 85 г развития гипогликемии не наблюдалось, однако наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут привести к возникновению лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием.

В случае развития лактоацидоза лечение Диаформином SR необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. Самым эффективным мероприятием для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Побочные реакции.

Наиболее частыми нежелательными реакциями, особенно в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы, как правило, проходят самостоятельно.

Метаболические нарушения и нарушения со стороны питания: лактоацидоз (см. раздел «Особенности применения»).

При длительном применении препарата у пациентов с мегалобластной анемией может снижаться всасывание витамина В₁₂, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови.

Со стороны нервной системы: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и, как правило, спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительного тракта рекомендуется медленное увеличение дозы препарата.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение показателей функции печени или гепатиты, которые полностью исчезают после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные аллергические реакции, включая эритему, зуд, крапивницу.

Срок годности. 3 года.

Не применять препарат после окончания 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.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места проведения деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 23.01.2017.