

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІАФОРМІН®
(DIAFORMIN)

Склад:

діюча речовина: metformin hydrochloride;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 1000 мг містить 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: натрію крохмальгліколят (тип А), повідон (К-30), крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

плівкова оболонка Opadry White 04 G58897: гіпромелоза, тальк, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, з глибокою розподільчою рисою з одного боку та рисою 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, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози в печінці за рахунок інгібування глікогонеогенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну в м'язах, що призводить до поліпшення захоплення та утилізації периферичної глюкози;
- затримує всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT). Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін проявляє позитивний вплив на метаболізм ліпідів: знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

Під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалась стабільною або помірно знижувалась.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становить близько 2,5 години. Абсолютна біодоступність становить близько 50–60 %. Після перорального застосування фракція, що не всмокталася та виводиться з калом, становить 20–30 %.

Після перорального застосування абсорбція метформіну є насичуваною і неповною.

Передбачається, що фармакокінетика абсорбції метформіну є нелінійною. При застосуванні

рекомендованих доз метформіну і режимів дозування стабільна концентрація у плазмі крові досягається протягом 24–48 годин і становить менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальні рівні метформіну у плазмі крові (C_{\max}) не перевищували 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному прийомі їжі абсорбція метформіну знижується і сповільнюється.

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

Метаболізм. Метформін виводиться у незмінному 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 канальцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввиведення становить близько 6,5 години. При порушеній функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно кліренсу креатиніну, і тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну в плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла;

- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих;
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Противопоказання.

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- ниркова недостатність помірного (стадія Шв) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв або ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²);
- гострі стани, що протікають із 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.

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® слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Внутрішньовенне застосування йодовмісних рентгеноконтрастних речовин може призвести до ниркової недостатності і, як наслідок, до кумуляції метформіну та підвищення ризику 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, і 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). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози в крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Діаформіну® під контролем рівня глікемії.

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 у результаті кумуляції метформіну. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу в пацієнтів, хворих цукровий діабет, з нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок. Необхідно проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад у разі 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 виникнення лактоацидозу: погано регульований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування, зловживання алкоголем, печінкова недостатність або будь-який стан, пов'язаний з гіпоксією (декомпенсована серцева недостатність, гострий інфаркт міокарда) (див. розділ «Протипоказання»).

Лактоацидоз може проявлятися у вигляді м'язових судом, порушення травлення, болю у животі і тяжкої астенії. 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 індивідуальної оцінки співвідношення користь/ризик 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 разі розвитку лактоацидозу необхідно негайно госпіталізувати пацієнта (див. розділ «Передозування»). Лікар повинен попередити пацієнтів про ризик розвитку симптомів лактоацидозу.

Ниркова недостатність. Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування препаратом Діаформін® необхідно перевіряти рівень креатиніну (можна оцінити за рівнем креатиніну плазми крові, використовуючи формулу 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.

Якщо 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 разі зневоднення або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами. 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. Внутрішньовенне 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 та 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 та 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[®] 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 за умови нормальної функції нирок.

Діти. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2 типу. За результатами клінічних досліджень не виявлено дії метформіну на ріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при тривалому застосуванні Діаформіну[®], тому слід з особливою обережністю застосовувати препарат дітям у період статевого дозрівання, особливо віком від 10 до 12 років.

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 показники вуглеводного обміну пацієнтів.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Неконтрольований діабет під час вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Є обмежені дані застосування метформіну вагітним жінкам, що не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічні дослідження не проявили негативного впливу на вагітність, ембріональний розвиток, роди та післяродовий розвиток. У разі планування вагітності, а також у випадку настання вагітності слід відмінити терапію метформіном, повідомити лікаря та призначити інсулінотерапію для підтримання рівня глюкози в крові максимально наближеним до нормального, задля зменшення ризику розвитку вад плода.

Лактація. Метформін виводиться з грудним молоком. У новонароджених/немовлят побічні ефекти не спостерігались. З огляду на недостатність даних щодо безпеки, годування груддю не рекомендується протягом терапії препаратом Діаформін[®]. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням необхідності прийому препарату для матері та потенційного ризику для дитини.

Фертильність. Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже в три рази перевищували максимальну добову дозу, яка рекомендується для застосування у людини та розраховується, за площею поверхні тіла.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Діаформін[®] не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами, оскільки монотерапія препаратом не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін або меглітиніди) через ризик розвитку

гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі.

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 становить 3000 мг на добу за 3 прийоми.

При лікуванні високими дозами застосовують Діаформін[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 1000 мг.

У разі переходу на лікування препаратом Діаформін[®] необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного засобу.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг препарату Діаформін[®] 2–3 рази на добу, тоді як дозу інсуліну підбирають відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози в крові.

Діти.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Препарат Діаформін[®] застосовувати дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза складає 500 мг або 850 мг препарату Діаформін[®] 1 раз на добу під час або після прийому їжі. 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 становить 2000 мг на добу за 2–3 прийоми.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю. Діаформін[®] 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, та з подальшим коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу. Максимальна доза становить 1000 мг на добу та має бути розділена на 2 прийоми. 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 Діаформін[®] можна застосовувати дітям віком від 10 років.

Передозування.

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть привести до виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом і його слід лікувати у стаціонарі. 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. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне

збільшення дозування та застосування препарату 2–3 рази на добу під час або після прийому їжі.

Обмін речовин: лактоацидоз.

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Спостерігалось при призначенні метформіну пацієнтам із мегалобластною анемією.

З боку нервової системи: порушення смаку.

З боку травного тракту: розлади з боку травного тракту, такі як 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 травної системи рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату за 2–3 прийоми під час або після прийому їжі.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні 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 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 або 6 блістерів у пачці (пакування із форми «in bulk» фірми-виробника ЮСВ Прайвіт Лімітед, 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. 04.10.2017.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
04.10.2017 № 1214
Регистрационное удостоверение
№ UA/11857/02/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ДИАФОРМИН
(DIAFORMIN)

Состав:

действующее вещество: metformin hydrochloride;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, по 1000 мг содержит 1000 мг метформина гидрохлорида;

вспомогательные вещества: натрия крахмалгликолят (тип А), повидон (К-30), крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; пленочная оболочка Opadry White 04 G58897: гипромеллоза, тальк, титана диоксид (Е 171), макрогол 6000, пропиленгликоль.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, с глубокой разделительной риской с одной стороны и риской 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, опосредованного этим механизмом.

Метформин действует тремя путями:

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

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Независимо от своего действия на гликемию, метформин оказывает положительное влияние на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

При применении метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема метформина время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет приблизительно 2,5 часа. Абсолютная биодоступность составляет около 50–60 %. После перорального применения фракция, которая не всасывается и выводится с калом, составляет 20–30 %.

После перорального применения абсорбция метформина насыщенная и неполная.

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

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.

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 то же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63–276 л.

Метаболизм. Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов у человека не выявлено.

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

Клинические характеристики.

Показания.

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

- как монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами, или совместно с инсулином для лечения взрослых;
- как монотерапия или комбинированная терапия с инсулином для лечения детей старше 10 лет и подростков.

Для уменьшения осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела в качестве препарата первой линии после неэффективной диетотерапии.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома;
- почечная недостаточность умеренной (стадия IIIb) и тяжелой степени или нарушения 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 обострения хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Комбинации, которые не рекомендуется применять.

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 следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Внутривенное применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может привести к почечной недостаточности и, как следствие, к кумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза.

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

Комбинации, которые следует применять с осторожностью.

Лекарственные средства, которые оказывают 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 Диаформина под контролем уровня гликемии.

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), которое может возникнуть в результате кумуляции метформина. Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов, больных 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 средствами (НПВС). В случае возникновения указанных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.

Следует учитывать другие факторы риска возникновения лактоацидоза: плохо регулируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, злоупотребление алкоголем, печеночная недостаточность или любое состояние, связанное с гипоксией (декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда) (см. раздел «Противопоказания»).

Лактоацидоз может проявляться в виде мышечных судорог, нарушения пищеварения, боли в животе и тяжелой астении. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно если ранее пациенты хорошо переносили применение метформина. В таких случаях необходимо временно прекратить применение метформина до выяснения ситуации. Терапию метформином следует возобновлять после индивидуальной оценки соотношения польза/риск и оценки функции почек.

Диагностика. Лактоацидоз характеризуется ацидозной 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 симптомов лактоацидоза.

Почечная недостаточность. Поскольку метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения препаратом Диаформин необходимо проверять уровень креатинина (можно оценить по уровню креатинина плазмы крови, используя формулу 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.

Если 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 средствами. 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. Внутривенное применение рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может вызвать почечную недостаточность и, как следствие, привести к кумуляции метформина и к повышению риска развития лактоацидоза. Пациентам со СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования и 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 и 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 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 при условии нормальной функции почек.

Дети. До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2 типа. По результатам клинических исследований не выявлено действия метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных относительно действия метформина на рост и половое созревание при длительном применении Диаформина, поэтому следует с особой осторожностью применять препарат детям в период полового созревания, особенно в возрасте с 10 до 12 лет.

Другие меры предосторожности. Пациентам необходимо придерживаться диеты, равномерного приема углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена пациентов.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии. При одновременном применении Диаформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например производными сульфонилмочевины или меглитинидом) возможно усиление гипогликемического действия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Неконтролируемый диабет во время беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Существуют ограниченные данные применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, эмбриональное развитие, роды и послеродовое развитие. При планировании 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.

Лактация. Метформин выводится с грудным молоком. У новорожденных/детей грудного

возраста побочные эффекты не наблюдались. Ввиду недостаточности данных о безопасности кормление грудью не рекомендуется в течение терапии препаратом Диаформин. Решение относительно прекращения кормления грудью необходимо принимать с учетом необходимости приема препарата для матери и потенциального риска для ребенка.

Фертильность. Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг/кг/в сутки, что практически в три раза превышает максимальную суточную дозу, которая рекомендуется для применения у человека и рассчитывается исходя из площади поверхности тела.

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

Диаформин не влияет на скорость реакций при управлении автотранспортом и 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 или меглитиниды) из-за риска развития гипогликемии.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2–3 раза в сутки во время или после приема пищи.

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 составляет 3000 мг в сутки в 3 приема.

При лечении высокими дозами применяют Диаформин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 1000 мг.

В случае перехода на лечение препаратом Диаформин необходимо прекратить прием другого противодиабетического средства.

Комбинированная терапия совместно с инсулином.

Для достижения лучшего контроля уровня глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг препарата Диаформин 2–3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбирают в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Дети.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат Диаформин применять детям старше 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг препарата Диаформин 1 раз в сутки во время или после приема пищи. 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 составляет 2000 мг в сутки, разделенная на 2–3 приема.

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

Пациенты с почечной недостаточностью. Диаформин 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, и с последующей корректировкой дозы: начальная доза составляет 500 мг или 850 мг метформина гидрохлорида 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки и должна быть разделена на 2 приема. 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 Диаформин можно применять детям старше 10 лет.

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 привести к возникновению лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием и его следует лечить в стационаре. Наиболее эффективным методом 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, исчезают самостоятельно. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительного тракта рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение препарата 2–3 раза в сутки во время или после приема пищи.

Обмен веществ: лактоацидоз.

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина В₁₂, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови. Наблюдалось при назначении метформина пациентам с мегалобластной анемией.

Со стороны нервной системы: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительного тракта: расстройства со стороны пищеварительного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто эти побочные явления возникают в начале лечения и, как правило, спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительной системы рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение суточной дозировки препарата в 2–3 приема во время или после приема пищи.

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

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные 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 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере. По 3 или 6 блистеров в пачке (упаковка из формы «in bulk» фирмы-производителя ЮСВ Прайвит Лимитед, Индия).

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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

Дата последнего пересмотра. 04.10.2017.