

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІАНОРМ-М
(DIANORM-M)

Склад:

діючі речовини: метформіну гідрохлорид та гліклазид;

1 таблетка містить 500 мг метформіну гідрохлориду та 80 мг гліклазиду;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, повідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білі капсулоподібні таблетки з розподільчою лінією з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів.

Код АТХ А10В D02.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Гліклазид знижує рівень глюкози у крові шляхом впливу на секрецію інсуліну та периферичну чутливість до нього. Це відбувається завдяки закриттю K^+ -каналів у β -клітинах підшлункової залози. унаслідок цього Ca^{2+} -канальці відкриваються для руху внутрішньоклітинного кальцію і підвищується виділення інсуліну. Гліклазид також підвищує чутливість β -клітин до глюкози та відновлює чутливість периферичних клітин до інсуліну. Гліклазид знижує адгезійну активність тромбоцитів та рівень вільних радикалів, таким чином досягається запобігання судинним ускладненням. Є дані про здатність гліклазиду знижувати рівень холестерину у плазмі крові та рівень тригліцеридів під час тривалого застосування.

Метформін діє як антигіперглікемізуючий агент шляхом підвищення чутливості тканин печінки та периферичних тканин до інсуліну. Також виявляється позитивний вплив на рівень ліпідів у плазмі крові і фібринолітичну активність.

Сульфонілсечовина та бігуанід надають синергічний ефект. Обидва компоненти мають додатковий антигіперглікемічний ефект без посилення побічної дії, властивий препаратам їхніх фармакологічних груп.

Гліклазид за допомогою стимулювання β -клітин підшлункової залози вивільняє інсулін і також підвищує периферичну чутливість до інсуліну. Метформін сприяє розпізнаванню глюкози на периферії та її утилізації. Він також призводить до зниження печінкової продукції глюкози. Сумісне застосування препаратів сульфонілсечовини та метформіну дозволяє краще контролювати рівень глюкози у крові. Така комбінація дуже корисна у тих випадках, коли застосування препаратів сульфонілсечовини неефективне. Комбінацію вищезазначених препаратів можна застосовувати для досягнення контролю за рівнем глюкози у крові та зниження потреби в інсуліні у деяких пацієнтів.

Гліклазид щонайменше спричиняє гіпоглікемію та збільшення маси тіла порівняно з іншими препаратами сульфонілсечовини. Метформіну притаманний переважно периферичний механізм

дії. Він не має анаболічних ефектів, властивих похідним сульфонілсечовини, що, у свою чергу, не впливає на масу тіла хворого. Застосування гліклазиду корисне при макро- і мікросудинних ускладненнях, які виникають при гіперінсулінемії, артеріальній гіпертензії, гіперглікемії, гіперліпідемії, підвищеній агрегації тромбоцитів. Застосування метформіну призводить до зниження рівня тригліцеридів, підвищення рівнів холестерину високої щільності та тканинних активаторів плазміногена, зниження агрегаційної здатності тромбоцитів. Фармакокінетично обидва препарати є сумісними, тому що метформін не зв'язується з білками плазми крові і не метаболізується в печінці. Отже, конкуренція з гліклазидом, який на 80-90 % зв'язується із білками плазми та метаболізується у печінці, виявляється неможливою. Таким чином, застосування комбінації гліклазиду з метформіном корисне в лікуванні хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом та у запобіганні макро- та мікросудинним ускладненням.

Фармакокінетика.

Після перорального одноразового застосування гліклазиду у дозах від 40 до 120 мг визначається рівень його максимальної концентрації у плазмі крові в межах від 2,2 до 8 мг/л протягом 2-8 годин. Сталі концентрації гліклазиду досягаються через 2 доби з початку його застосування у дозах 40-120 мг. Застосування гліклазиду разом з їжею призводить до зниження рівня максимальної концентрації та затримки часу його максимальної дії. Розподіл гліклазиду незначний завдяки тому, що він зв'язується з білками плазми крові на 85-97 %. Період напіввиведення гліклазиду після одноразового перорального застосування становить 8,1-20,5 години. Гліклазид метаболізується у 7 метаболітів, які виводяться переважно із сечею у вигляді похідних карбоксилізованої кислоти; 60-70 % від прийнятої дози виводиться із сечею та 10-20 % – із фекаліями.

Метформін має біодоступність при пероральному застосуванні у межах 50-60 %. Метформін всмоктується зі шлунково-кишкового тракту протягом 6 годин і швидко розподіляється у тканинах після цього. Виведення метформіну нирками двофазне.

95 % від абсорбованого метформіну виводиться під час першої фази з періодом напіввиведення 6 годин. Решта метформіну (5 %) виводиться під час другої фази з періодом напіввиведення 20 годин. Метформін не зв'язується з білками плазми, 40-60 % від прийнятої дози виводиться у незміненому стані із сечею та 30 % із фекаліями.

Метформін та гліклазид не впливають на фармакокінетику один одного.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інсулінонезалежний цукровий діабет без ожиріння у дорослих.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метформіну, гліклазиду або до будь-якого іншого компонента препарату. Підвищена чутливість до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів.

Цукровий діабет I типу. Діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну). Ниркова недостатність помірного (стадія ІІb) 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. Лікування міконазолом. Лікування квінолоном. Період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При призначенні препаратів, одночасне застосування з якими може спричинити гіпо- або гіперглікемію (див. нижче), необхідно попередити пацієнта про необхідність ретельного контролю рівня глюкози в крові під час лікування. Може бути необхідною корекція дози цукрознижувального препарату під час та після лікування цими препаратами.

Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик гіпоглікемії.

Протипоказане одночасне застосування.

Міконазол (для системного застосування, гель для ротової порожнини) посилює гіпоглікемічний ефект з можливим розвитком симптомів гіпоглікемії і навіть розвитком коми.

Квінолон посилює гіпоглікемічний ефект з можливим розвитком тяжкої, глибокої, персистуючої гіпоглікемії, симптоми якої важко контролювати, або навіть з розвитком коми, зокрема у пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю.

Не рекомендоване одночасне застосування.

Фенілбутазон (для системного застосування) посилює гіпоглікемічний ефект препаратів сульфанілсечовини (заміщає їх зв'язок з протеїнами плазми та/або зменшує їх виведення).

Алкоголь підвищує ризик виникнення гіпоглікемічних реакцій (внаслідок інгібування компенсаторних реакцій), що може призвести до гіпоглікемічної коми. Слід уникати вживання алкоголю та прийому препаратів, що містять 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 Діанорм-М 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, акумуляції 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, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

Комбінації, що потребують обережності.

При одночасному застосуванні з одним із нижчезазначених препаратів у деяких випадках може виникнути гіпоглікемія внаслідок посилення гіпоглікемічного ефекту: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитроміцин, симпатоміметики, нестероїдні протизапальні препарати.

Препарати, одночасне призначення з якими може підвищити ризик виникнення гіперглікемії

Не рекомендоване одночасне застосування.

Даназол чинить діабетогенну дію.

Комбінації, що потребують обережності.

Хлорпромазин (нейролептик) при застосуванні у високих дозах (понад 100 мг на добу) підвищує рівень глюкози в крові (внаслідок зменшення вивільнення інсуліну).

Глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньосуглобові, на шкірні та ректальні препарати) та *тетракозактид* підвищують рівень глюкози в крові з можливим розвитком кетоацидозу (зменшують толерантність до вуглеводів).

Внутрішньовенні: ритодрин, салбутамол, тербуталін та інші симпатоміметики підвищують рівень глюкози крові через β₂-агоністичний ефект.

Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Діанорм-М.

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

Препарати звіробою (Hypericum perforatum) знижують концентрацію гліклазиду. Слід наголосити на важливості контролю глюкози крові.

Комбінації, які слід брати до уваги.

Антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з

антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є дуже 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 хворих на цукровий діабет із 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 препарату.

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).

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 препарату. У таких випадках необхідно тимчасово припинити застосування препарату до з'ясування ситуації. Терапію препаратом 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 та печінкова недостатність. Фармакокінетика та/або фармакодинаміка гліклазиду може змінюватися у пацієнтів із печінковою та тяжкою нирковою недостатністю. Епізоди гіпоглікемії у таких пацієнтів можуть бути тривалими, тому потребують відповідного лікування. Пацієнта та членів його родини потрібно проінформувати про фактори ризику та умови, які можуть сприяти виникненню гіпоглікемії, про симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції») та способи їх усунення.

Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози крові.

Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування препаратом необхідно перевіряти кліренс 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 препарат 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 препаратом.

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. Препарат 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 препарату 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 препарату 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 препарату (метформіну) 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 показники вуглеводного обміну пацієнтів.

Гіпоглікемія. Препарат, у складі якого є гліклазид, слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). Важливо регулярно приймати вуглеводи, оскільки підвищення ризику гіпоглікемії виникає у випадках, коли їжа приймається пізно, у неадекватній кількості або якщо ця їжа із низьким вмістом вуглеводів. Виникнення гіпоглікемії більш вірогідне при низькокалорійному харчуванні, довготривалому або сильному фізичному навантаженні, вживанні алкоголю або застосуванні комбінації гіпоглікемічних препаратів.

При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія (див. розділ «Побічні реакції»). Іноді гіпоглікемія може бути тяжкою та тривалою. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюकोзи на декілька днів.

Для зниження ризику виникнення епізодів гіпоглікемії необхідно брати до уваги індивідуальні особливості пацієнтів, давати їм чіткі пояснення та ретельно підбирати дозу.

Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії:

- пацієнт відмовляється або не може виконувати рекомендації лікаря (особливо це стосується пацієнтів літнього віку);
- незадовільне, нерегулярне харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти;
- дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів;
- ниркова недостатність;
- тяжка печінкова недостатність;
- передозування препарату;
- певні порушення ендокринної системи: порушення функції щитовидної залози, гіпопітуїтаризм та адреналова недостатність;
- одночасне застосування певних лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Погіршення контролю глікемії у пацієнтів, які отримують цукрознижувальні препарати, може бути спричинено: препаратами звіробією (*Hypericum perforatum*) або будь-яким супутнім лікуванням, яке може впливати на метаболізм гліклазиду, інфекцією, пропасницею, травмою або хірургічним втручанням. У деяких випадках може бути необхідним призначення інсуліну.

Гіпоглікемічна ефективність будь-якого перорального цукрознижувального засобу, в тому числі

гліклазиду, може з часом змінюватись. Це може бути наслідком прогресування тяжкості захворювання або наслідком зниження відповіді на лікування. Цей феномен відомий як вторинна недостатність, яка відрізняється від первинної недостатності, коли препарати є неефективними від самого початку лікування. Перед тим як робити висновок щодо розвитку вторинної недостатності у пацієнта, необхідно перевірити коректність призначеної дози та дотримання пацієнтом дієти.

Лабораторні показники. Для оцінки контролю рівня глюкози в крові рекомендовано визначати рівень гліколізованого гемоглобіну (або рівень глюкози в крові натще). Може також бути корисним самостійний контроль пацієнтами рівня цукру в крові.

У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) застосування препаратів сульфанілсечовини може спричинити виникнення гемолітичної анемії. Оскільки гліклазид належить до класу препаратів сульфанілсечовини хімічного походження, слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії іншого класу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Діанорму-М протипоказане у період вагітності або годування груддю.

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

При застосуванні Діанорм-М, враховуючи можливість гіпоглікемічних станів (тремтіння рук, почуття страху, зниження артеріального тиску) керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами не рекомендується.

Спосіб застосування та дози.

Добова доза для дорослих становить 1-2 таблетки одноразово або 2 рази на добу під час їди, але не більше 4 таблеток на добу. Тривалість лікування визначається лікарем індивідуально.

Діти.

Застосування протипоказано дітям.

Передозування.

При застосуванні метформіну у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричинити виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом і його слід лікувати у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію.

Симптоми помірної гіпоглікемії (без втрати свідомості та без неврологічних симптомів) необхідно коригувати прийманням вуглеводів (цукру), корекцією дози цукрознижувального препарату та/або дієти. Ретельний нагляд за пацієнтом слід продовжувати, поки лікар не буде впевнений, що пацієнт у безпеці.

Тяжка гіпоглікемія з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією.

При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20 % до 30 %) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10 %) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу.

Гліклазид має високий рівень зв'язування з білками плазми, тому застосування діалізу є неефективним.

Побічні реакції.

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування метформіном є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Для попередження виникнення зазначених побічних явищ рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату у декілька прийомів.

Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Як і при застосуванні інших препаратів сульфанілсечовини, прийом гліклазиду може спричинити гіпоглікемію при нерегулярному харчуванні і особливо у разі пропуску прийому їжі. Виникнення гіпоглікемії може супроводжуватися характерними симптомами, такими як: головний біль, сильне відчуття голоду, нудота, блювання, втомлюваність, порушення сну, збудження, агресивність, зниження концентрації та уваги, уповільнення реакцій, депресія, сплутаність свідомості, порушення зору та мовлення, афазія, тремор, парези, порушення чутливості, запаморочення, відчуття безсилля, втрата самоконтролю, марення, судоми, поверхнєве дихання, брадикардія, сонливість та втрата свідомості, що може призвести до коми та летальних наслідків.

Крім того, можливі розлади з боку адренергічної системи: пітливість, липка шкіра, тривога, тахікардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація, біль за грудиною, аритмія.

Зазвичай симптоми гіпоглікемії зникають після прийому вуглеводів (цукру). Однак прийом цукрозамінників у цьому випадку не буде ефективним. Досвід застосування інших препаратів сульфанілсечовини свідчить про те, що навіть у разі ефективності вжитих заходів гіпоглікемія може виникнути знову.

Якщо епізод гіпоглікемії є тяжким або довготривалим і стан пацієнта тимчасово під контролем завдяки прийому цукру, необхідна невідкладна медична допомога або навіть госпіталізація.

Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

У кожному системно-органному класі побічні реакції зазначені у порядку зниження їх клінічного значення.

Порушення обміну речовин.

Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В₁₂, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

З боку нервової системи.

Часто: порушення смаку.

З боку травної системи.

Дуже часто: розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування метформіном і у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дозування та застосування добової дози препарату у декілька прийомів під час або після прийому їжі.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Дуже рідко: порушення показників функції печінки або гепатити, що повністю зникають після відміни метформіну. Підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити.

Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату.

З боку шкіри та підшкірних тканин.

Дуже рідко: шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку. Висипання, ангіоневротичний набряк, макулопапульозні висипання, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз).

З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, тромбоцитопенію, лейкопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування.

З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення

зору, особливо на початку лікування.

Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C у сухому, недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мікро Лабс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

92, Сіпкот Індастріал Комплекс, Хосур, Таміл Наду, ІН-635 126, Індія.