

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІАФОРМІН® (DIAFORMIN®)

Склад:

діюча речовина: metforminhydrochloride

1 таблетка містить 500 мг або 850 мг, або 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон К-30, магнію стеарат;

плівкова оболонка OraDru II 85F19250 Clear: поліетиленгліколь, полісорбат 80, спирт полівініловий, тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 500 мг: таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою;

таблетки по 850 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, довгастої форми з двоопуклою поверхнею з рискою, білого або майже білого кольору;

таблетки по 1000 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого або майже білого кольору, довгастої форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. 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 не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

– призводить до зниження продукування глюкози в печінці за рахунок інгібування глікогеногенезу 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 здібність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін позитивно впливає 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 (C_{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 стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24-48 годин і становлять 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 нижче, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, ймовірно 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 складає > 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.

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

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;

– діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;

– ниркова недостатність помірного (стадія ІІб) та важкого 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.

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® 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, 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, 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 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 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 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 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 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 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 пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

У разі 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 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 і 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 і 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 якщо встановлена нормальна функція нирок.

Діти. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету 2 типу за результатами однорічних клінічних досліджень не виявлено впливу метформіну на зріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при більш тривалому застосуванні Діаформіну®, тому рекомендоване уважне спостереження за цими параметрами у дітей, які лікуються метформіном, особливо у період статевого дозрівання.

Діти віком від 10 до 12 років. За результатами клінічних досліджень ефективність і безпека у даної групи пацієнтів не відрізнялись від такої у дітей старшого віку. Препарат слід призначати з особливою обережністю дітям 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, однак слід бути обережним 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 у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. 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 та плода, пологи та післяпологовий розвиток. У разі планування вагітності, а також у випадку настання вагітності для лікування діабету рекомендовано застосовувати не метформін, а інсулін для підтримки рівня глюкози, максимально наближеною до нормального, задля зменшення ризику розвитку вад плода.

Годування груддю. Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії препаратом Діаформіном®. 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/на добу, що майже у 3 рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла.

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

Діаформіном® не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або 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 дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози сироватці крові.

Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту.

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

Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми.

У разі переходу з іншого протидіабетичного засобу необхідно припинити прийом цього засобу та призначити Діаформін[®], як зазначено вище.

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 слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Діти.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Препарат Діаформін[®] застосовують дітям віком від 10 років. 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 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 складає 2000 мг на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

У пацієнтів літнього віку можливе зниження 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/хвабо ШКФ 45-59 мл/хв/1,73 м²) лише у разі відсутності інших умов, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу, з подальшим коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг або 850 мг 1 раз на добу. Максимальна доза становить 1000 мг на добу, розподілена на 2 прийоми. Слід проводити ретельний моніторинг функції нирок кожні 3-6 місяців.

Якщо кліренс креатиніну або ШКФ знижується до 45 мл/хвабо 45-59 мл/хв/1,73 м², необхідно негайно припинити застосування Діаформіну[®].

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 спричинити 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.

Обмін речовин: лактоацидоз.

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну В₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу В₂, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

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 у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дозування та застосування 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, що включають еритему, свербіж, кропив'янку.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 3 або 6 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ДИАФОРМИН (DIAFORMIN®)

Состав:

действующее вещество: metforminhydrochloride

1 таблетка содержит 500 мг или 850 мг, или 1000 мг метформина гидрохлорида;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, повидон К-30, магния стеарат;

пленочная оболочка Opadry II 85F19250 Clear: полиэтиленгликоль, полисорбат 80, спирт поливиниловый, тальк.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 500 мг: таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой;

таблетки по 850 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью с риской, белого или почти белого цвета;

таблетки по 1000 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Фармакотерапевтическая группа. Пероральные гипогликемические средства, за исключением инсулинов. 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 оказывает 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 положительно влияет на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Во время применения 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 стабильные концентрации в плазме крови достигаются в течение 24-48 часов и составляют 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 избыточной 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.

Для уменьшения осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела как препарат 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 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 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 со 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, 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, 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 очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), которое может возникнуть как результат 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 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 мышечных судорог, нарушений 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 оценки соотношения польза/риск в индивидуальных случаях и оценки функции почек.

Диагностика. Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе и гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы. Диагностические показатели: лабораторное снижение pH 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 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 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 с 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 если установлена нормальная функция почек.

Дети. До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2 типа. По результатам клинических исследований на протяжении 1 года не выявлено влияния метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных относительно действия метформина на рост и половое созревание при длительном применении Диаформина, поэтому рекомендовано внимательное наблюдение за этими параметрами у детей, которые лечатся метформином, особенно в период полового созревания.

Дети с 10 до 12 лет. По результатам клинических исследований эффективность и безопасность у данной группы пациентов не отличалась от таковой у детей старшего возраста. Препарат следует назначать с особой осторожностью детям 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 пациентом.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует быть осторожным 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 в период беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Существуют ограниченные данные применения метформина беременными женщинами, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на

беременность, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности для лечения диабета рекомендуется применять не метформин, а инсулин для поддержания уровня глюкозы, максимально приближенного к нормальному, для уменьшения риска развития пороков плода.

Кормление грудью. Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, которые находились на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных о безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии препаратом Диаформин. Решение о прекращении кормления грудью необходимо принять 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 в сутки, которые почти в 3 раза превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Диаформин не влияет на скорость реакций 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 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 дозу необходимо откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

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

Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенная на 3 приема.

В случае перехода с другого противодиабетического препарата необходимо прекратить прием этого средства и назначать Диаформин, как указано выше.

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 следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Дети.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат Диаформин применяют детям старше 10 лет. 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 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 снижение 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 м

2) только в случае отсутствия других условий, которые могут повысить риск развития лактоацидоза, с последующим корригированием дозы: начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки, распределенная на 2 приема. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек каждые 3-6 месяцев. Если клиренс креатинина или СКФ снижается до 45 мл/мин или 45-59 мл/мин/1,73 м², необходимо не медленно прекратить применение Диаформина.

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 вызывать возникновение 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.

Обмен веществ: лактоацидоз.

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

Со стороны нервной системы: нарушения вкуса.

Со стороны пищеварительного тракта: расстройства со стороны пищеварительного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще эти побочные явления возникают в начале лечения и в большинстве случаев спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительного тракта рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение 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, включающие эритему, зуд, крапивницу.

Срок годности. 2 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.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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