

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДІАНОРМЕТ® 500
(DIANORMET® 500)

Склад:

діюча речовина: метформіну гідрохлорид;
1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;
допоміжні речовини: повідон, магнію стеарат, тальк.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі таблетки білого кольору, з гладкою поверхнею, без плям та дефектів.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні препарати, за виключенням інсулінів. Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформіну гідрохлорид є протидіабетичним лікарським засобом групи похідних бігуанідів, які знижують концентрацію глюкози натще та після їди. Не стимулює виділення інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемії. Метформіну гідрохлорид має три механізми протидіабетичної дії.

1. Зменшує продукування глюкози у печінці шляхом гальмування гліюконеогенезу і глікогенолізу.
2. Підвищує чутливість до інсуліну у м'язах, посилюючи захоплення та утилізацію глюкози в периферичних тканинах.
3. Знижує абсорбцію глюкози у кишечнику.

Метформіну гідрохлорид стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену; збільшує транспортну здатність усіх видів транспортних систем, які переносять глюкозу через клітинну мембрану; позитивно впливає на метаболізм ліпідів. У контрольованих середньо- та довгострокових клінічних дослідженнях доведено, що метформін у терапевтичних дозах знижує концентрацію загального холестерину, фракцій холестерину LDL та тригліцеридів.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Максимальна концентрація ($T_{\text{макс}}$) метформіну гідрохлориду відзначається через 2,5 години після застосування препарату. Загальна біодоступність становить 50-60 %.

При звичайних дозах та схемах дозування стаціонарна концентрація у плазмі крові відзначається протягом 24-48 годин і становить не менш ніж 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальна концентрація метформіну у плазмі крові ($C_{\text{макс}}$) не перевищувала 4 мкг/мл навіть при використанні максимальних доз.

Їжа знижує і незначно гальмує абсорбцію метформіну.

Розподіл. Метформін у незначній мірі зв'язується з білками плазми крові. Проникає в еритроцити. Середній об'єм розподілу (V_d) становить 63-276 л.

Метаболізм. Метформін виводиться з сечею у незміненому стані. Метаболіти не ідентифіковано.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну – понад 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться завдяки клубочковій фільтрації і каналцевою виділенню. Період напіврозпаду в кінцевій фазі елімінації становить приблизно 6,5 години.

При порушенні функції нирок нирковий кліренс зменшується пропорційно до кліренсу креатиніну, у зв'язку з цим період напіврозпаду подовжується. Це призводить до підвищення концентрації метформіну у плазмі крові.

Приблизно 20-30 % виводиться з калом у незміненому стані.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II типу (інсулінонезалежний) при неефективності дієтотерапії, особливо у хворих надлишковою масою тіла

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

Зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла, які застосовували метформін як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якої допоміжної речовини, яка входить до складу препарату.

Діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома, кома.

Ниркова недостатність або порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 60 мл/хв).

Гострі стани, які протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок:

- зневоднення організму;
- тяжкі інфекційні захворювання;
- шок;
- клінічний прояв гострих та хронічних захворювань, які можуть призводити до розвитку тканинної гіпоксії (серцева або дихальна недостатність, нещодавній інфаркт міокарда, шок);
- застосування під час радіоізотопних або рентгенологічних досліджень з внутрішньосудинним введенням йодовмісної контрастної речовини.

Печінкова недостатність.

Гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Нерекомендовані комбінації.

Одочасний прийом із даназолом може спричинити гіперглікемічну кому. При необхідності лікування даназолом і після припинення його застосування потрібна корекція дози метформіну при контролі рівня глікемії.

Вживання *алкоголю* підвищує ризик розвитку молочнокислого ацидозу при гострій алкогольній інтоксикації, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності. При лікуванні препаратом слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, які містять спирт.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини: радіологічні дослідження із застосуванням рентгеноконтрастних засобів можуть спричинити розвиток лактоацидозу у хворих на цукровий діабет при функціональній нирковій недостатності. Призначення метформіну слід припинити за 48 годин до і поновити щонайменше через 2 дні після рентгенологічного дослідження із застосуванням рентгеноконтрастних речовин.

Комбінації, що вимагають особливої обережності.

Хлорпромазин: при прийомі метформіну у дозах 100 мг на добу підвищує рівень глюкози у крові, знижуючи вивільнення інсуліну. При лікуванні нейролептиками і після припинення прийому останніх потрібна корекція дози метформіну при контролі рівня глікемії.

Глюкокортикостероїди системної та місцевої дії знижують толерантність до глюкози, підвищують глікемію, іноді спричиняючи кетоз. При лікуванні глюкокортикостероїдами і після припинення їх прийому потрібна корекція дози метформіну при контролі рівня глікемії.

Діуретики: одночасний прийом петльових діуретиків може призвести до розвитку молочнокислого ацидозу через можливу функціональну ниркову недостатність. Не слід призначати метформін, якщо кліренс креатиніну в крові менший за 60 мл/хв.

Ін'єкції бета-2-симптоміметиків: підвищують глікемію внаслідок стимуляції бета-2-рецепторів. У цьому випадку потрібен контроль глікемії. При необхідності рекомендується призначати інсулін.

При одночасному застосуванні метформіну з похідними *сульфонілсечовини, інсуліном, акарбозою, саліцилатами* можливе посилення його гіпоглікемічної дії.

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

Особливості застосування.

Лактоацидоз. Лактоацидоз виникає у поодиноких випадках, але є небезпечним метаболічним ускладненням, яке може розвиватись у зв'язку з накопиченням метформіну. Частіше такий стан може виникнути у пацієнтів з цукровим діабетом зі значною нирковою недостатністю. Необхідно враховувати фактори, які можуть сприяти виникненню лактоацидозу: погано регульований цукровий діабет, неправильно визначена глікемія, кетозис, довгочасне голодування, зловживання алкоголем, печінкова недостатність та інші стани, які сприяють виникненню гіпоксії. Лактоацидоз може проявлятися у вигляді м'язових судом з болями у животі і тяжкою астеною. У подальшому можливий розвиток ацидозної задишки, болю у животі, гіпотермії та коми. При лабораторних дослідженнях спостерігаються зниження рН крові, підвищення концентрації лактату у крові (понад 5 ммоль/л), підвищення аніонного проміжку та підвищення співвідношення лактат/піруват у крові. У випадку підозри на метаболічний ацидоз застосування метформіну гідрохлориду необхідно припинити, пацієнт має перебувати під пильним наглядом лікаря. Лікар має повідомити пацієнта про симптоми лактоацидозу та ризик його виникнення.

Ниркова функція. Зважаючи на те, що метформін виводиться нирками, до початку та під час лікування необхідно регулярно контролювати концентрацію креатиніну у крові (не менш ніж раз на рік у пацієнтів з нормальною функцією нирок; 2-4 рази на рік у пацієнтів із завищеною концентрацією креатиніну та у пацієнтів літнього віку).

Особлива увага необхідна у випадках, коли функція нирок може порушитись (на початку застосування гіпотензивних, сечогінних та нестероїдних протизапальних засобів).

Застосування контрастних засобів, що містять йод. Внутрішньосудинне застосування контрастних засобів, що містять йод, при радіологічних дослідженнях може бути причиною ниркової недостатності. Це може спричинити накопичення метформіну та відповідно зумовити підвищення ризику виникнення лактоацидозу. Застосування метформіну гідрохлориду необхідно припинити до дослідження або на час його проведення. Лікування поновлювати не раніш ніж через 48 годин після дослідження та тільки після спостереження за функцією нирок.

Хірургічні втручання. Застосування метформіну необхідно припинити за 48 годин до запланованого хірургічного втручання під загальною анестезією. Лікування поновлювати не раніше ніж через 48 годин після втручання.

Діти. За результатами клінічних досліджень не виявлено дії метформіну на зріст і статеве дозрівання у дітей. Однак немає даних щодо дії метформіну на зріст і статеве дозрівання при тривалому застосуванні метформіну, тому слід з особливою обережністю застосовувати препарат дітям у період статевого дозрівання, особливо віком від 10 до 12 років.

Інші застереження. При застосуванні метформіну гідрохлориду слід дотримуватись діабетичної дієти та обмежити вживання вуглеводів упродовж доби. Пацієнти з надлишковою масою тіла повинні, крім того, дотримуватись низькокалорійної дієти.

Метформіну гідрохлорид не спричиняє гіпоглікемії, однак рекомендується дотримуватись обережності у випадку його застосування разом з інсуліном або похідними сульфонілсечовини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної летальності. Є окремі дані про застосування метформіну вагітним жінкам, які не вказують на підвищений ризик вроджених аномалій. Доклінічне дослідження препарату на тваринах показало відсутність негативного впливу метформіну гідрохлориду на перебіг вагітності, розвиток ембріона, плода та молодих тварин. У разі планування вагітності а також у випадку настання вагітності слід відмінити терапію метформіном, повідомити лікаря та призначити інсулінотерапію для підтримання рівня глюкози у крові.

Годування груддю. Метформін проникає у грудне молоко. У новонароджених/немовлят побічні ефекти не спостерігались. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії метформіном. 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 самців і самок при застосуванні у дозах 600 мг/кг/на добу, що майже в три рази перевищували максимальну добову дозу, яка рекомендується для застосування людям та яку слід розраховувати, виходячи з площі поверхні тіла.

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

Метформін не спричиняє гіпоглікемію, тим самим не впливає на швидкість реакції та здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами. Однак необхідно зважати на ризик виникнення гіпоглікемії у випадку застосування препарату Діанормет® 500 разом з іншими протидіабетичними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, репаглінід).

Спосіб застосування та дози.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Дорослі. Зазвичай початкова доза становить 500 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 у сироватці крові.

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

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

У випадку переходу до лікування препаратом Діанормет® 500 необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного засобу.

Комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500 мг

2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.

Діти. Препарат Діанормет® 500 застосовувати дітям віком від 10 років. Зазвичай початкова доза становить 500 мг препарату Діанормет® 500 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 у сироватці крові.

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

Максимальна рекомендована доза \leq 2000 мг на добу, розподілених на 2-3 прийоми.

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

Діти. Препарат застосовувати для лікування дітей віком від 10 років.

Передозування.

Навіть одноразове застосування 85 г метформіну гідрохлориду не призводить до гіпоглікемії, але можливе виникнення лактоацидозу. У випадку розвитку лактоацидозу лікування метформіном необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, «металевий» присмак у роті, відсутність апетиту, метеоризм, діарея, біль у животі. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування і, як правило, минають самостійно.

З боку метаболізму: лактоацидоз.

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

З боку нервової системи: порушення смаку.

З боку гепатобіліарної системи: зниження показників функції печінки, медикаментозний гепатит, які зникають після відміни метформіну.

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері; по 2 блістери у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ Тева Оперейшнз Поланд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Сенкевича 25, 99-300 Кутно, Польща.

Вул.