

**ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу**

ДІАФОРМІН

Склад:

діюча речовина: метформін;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, поліетиленгліколь (макрогол 4000), магнію стеарат;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг;

допоміжні речовини: крохмаль картопляний, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, поліетиленгліколь (макрогол 4000), кальцію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 500 мг білого або майже білого кольору, круглої форми, з плоскоциліндричною поверхнею, з фаскою та рисою;

таблетки 850 мг білого або майже білого кольору, довгастої форми, з двоопуклою поверхнею, з рисою або без риси.

Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням 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 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 проявляє позитивний ефект 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 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 незмінному 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 каналцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввиведення становить близько 6,5 годин. 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.

Протипоказання.

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

– діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;

– ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) 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.

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, 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, 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 як результат кумуляції метформіну. Зареєстровані випадки виникнення лактоацидозу в пацієнтів із цукровим діабетом з нирковою недостатністю або різким погіршенням функції нирок. Необхідно проявляти обережність у тих випадках, коли може порушуватися функція нирок, наприклад, у випадку зневоднення (сильна діарея або блювання), або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). У разі виникнення зазначених загострень необхідно тимчасово припинити застосування метформіну.

Слід враховувати інші фактори ризику виникнення лактоацидозу: погано регульований 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 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 та пацієнтам літнього віку не менше 2-4 разів на рік.

У випадку, коли кліренс креатиніну < 45 мл/хв (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м²), застосовувати метформін пр.

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. 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.

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, лише після повторної оцінки функції нирок та підтвердження відсутності подальшого погіршення стану нирок.

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.

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування Діаформіну за 48 годин до планового хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спинальною 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 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 Діаформіну,

тому слід з особливою обережністю застосовувати препарат у дітей 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 вагітними жінками, які 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. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, 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, виходячи із площі 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) із-за ризику розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.

Зазвичай початкова доза складає 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 складає 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми.

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

У випадку переходу до 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 складає 500 мг або 850 мг препарату Діаформін® 2-3 рази на добу, у той час 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 складає 2000 мг на добу, розподілена на 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, з наступним 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 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.

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 у 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 в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

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».

Інструкція препарату Діаформін представлена виключно з ознайомчою метою. Кваліфіковану допомогу в призначенні Діаформін з метою лікування, його дозування, схему лікування, протипоказання і сумісність з іншими медикаментами, може надати тільки ваш особистий лікар. Пам'ятайте, самолікування небезпечно для вашого здоров'я!