

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДІАФОРМІН®

(DIAFORMIN®)

Склад:

діюча речовина: metformin hydrochloride;

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

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

плівкова оболонка Opadry 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. Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після їди. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування гліюконеогенезу та гліюгенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез гліюгену, впливаючи на гліюгенсинтетазу. Збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Незалежно від своєї дії на глікемію, метформін виявляє позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні терапевтичних дозувань у контрольованих середньо- або довготривалих клінічних дослідженнях: метформін знижує вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів.

У процесі клінічних досліджень під час застосування метформіну маса тіла пацієнтів залишалася стабільною або помірно знижувалася.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому метформіну час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) становить приблизно 2,5 години. Абсолютна біодоступність таблеток 500 мг або 850 мг у здорових добровольців становить приблизно 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 дотримання режиму дозування стабільні концентрації у плазмі крові досягаються протягом 24–48 годин і становлять менше 1 мкг/мл. У контрольованих клінічних дослідженнях максимальна концентрація метформіну у плазмі крові (C_{max}) не перевищувала 5 мкг/мл навіть при застосуванні максимальних доз.

При одночасному вживанні їжі абсорбція метформіну знижується і злегка уповільнюється.

Після перорального застосування дози 850 мг спостерігалось зниження C_{max} на 40 %, зменшення площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) на 25 % і збільшення T_{max} на 35 хвилин. Клінічна значущість цих змін невідома.

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

Метаболізм. Метформін виводиться у незміненому вигляді зі сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

Виведення. Нирковий кліренс метформіну становить >400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після

перорального прийому період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить приблизно 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, тому $t_{1/2}$ збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

Особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

Наявні обмежені дані щодо пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності, тому неможливо точно оцінити системну експозицію метформіну в цій групі пацієнтів порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Тому необхідне коригування дози згідно з клінічною ефективністю/переносимістю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

У результаті проведення дослідження щодо застосування одноразової дози 500 мг метформіну гідрохлориду фармакокінетичний профіль у дітей був аналогічним такому у здорових дорослих добровольців.

Дані щодо застосування багаторазових доз у дітей обмежені одним дослідженням.

Після повторного введення 500 мг метформіну 2 рази на добу протягом 7 днів у дітей C_{max} та системна експозиція (AUC_{0-t}) відповідно знижувалися приблизно на 33 % та 40 % порівняно з такими у дорослих пацієнтів, хворих на цукровий діабет, які отримували повторні дози 500 мг 2 рази на добу протягом 14 днів.

Оскільки доза титрується індивідуально на основі глікемічного контролю, вищезазначена інформація має обмежене клінічне значення.

Клінічні характеристики.

Показання.

Цукровий діабет II 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 II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.

Протипоказання.

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

- будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);
- діабетична прекома;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <30 мл/хв);
- 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. Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо при голодуванні, недоїданні або печінковій недостатності.

Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини. Слід припинити застосування метформіну у пацієнтів до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки та досягнення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Комбінації, які слід застосовувати з обережністю. Деякі лікарські засоби, наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази II (ЦОГ II), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II та діуретики, особливо петльові, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або при їх застосуванні у комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Діаформіну®.

Транспортери органічних катіонів (ОСТ)

Метформін є субстратом обох транспортерів – ОСТ1 і ОСТ2.

Супутнє застосування метформіну з:

- інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність метформіну;

- індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;

- інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може зменшити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;

- інгібіторами обох ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується проявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів із метформіном, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок, оскільки концентрація метформіну у плазмі крові може зрости. У разі необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

Особливості застосування.

Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому порушенні функції нирок, серцево-легеневому захворюванні або сепсисі. При гострому порушенні функції нирок відбувається кумуляція метформіну, що збільшує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильної діареї або блювання, гарячки або зменшення споживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою.

У пацієнтів, які отримують метформін, слід з обережністю розпочинати застосування лікарських засобів, що можуть гостро порушити функцію нирок (наприклад, гіпотензивними препаратами, сечогінними засобами та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне споживання алкоголю, печінкову недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов'язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, що здійснюють за ними догляд, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судороги, астенія та гіпотермія, у подальшому можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження рівня рН крові ($< 7,35$), підвищення сироваткової концентрації лактату (> 5 ммоль/л), підвищення аніонного інтервалу та підвищення співвідношення вмісту лактат/піруват.

Функція нирок. ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно після його завершення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування метформіну протипоказане пацієнтам зі ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово припинене у разі наявності захворювань, що

змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

Серцева функція. Пацієнти зі серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати за умови регулярного моніторингу серцевої та ниркової функції. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби. Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може спричинити контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження та не поновлювати раніше ніж через 48 годин після дослідження, лише після повторної оцінки та встановлення стабільного стану функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування метформіну під час хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, і не поновлювати раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування, лише після повторної оцінки та встановлення стабільної функції нирок.

Діти. До початку лікування метформіном має бути підтверджений діагноз цукрового діабету II типу. За результатами однорічних контрольованих 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 метформіну, 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 контрольованих клінічних досліджень за участі 15 дітей віком від 10 до 12 років ефективність і безпека застосування метформіну у даної групи пацієнтів не відрізнялися від такої у дітей старшого віку та підлітків. 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.

Метформін зазвичай може знижувати рівень вітаміну B12 у сироватці крові, що може призвести до його дефіциту. Ризик низького рівня вітаміну B12 зростає зі збільшенням дози метформіну, збільшенням тривалості лікування та у пацієнтів із факторами ризику, які, як відомо, спричиняють дефіцит вітаміну B12. Слід контролювати рівень вітаміну B12 у сироватці крові у разі підозри на дефіцит (наприклад, у пацієнтів з мегалобластною анемією або недавно виниклою невропатією) та дотримуватись поточних клінічних рекомендацій щодо досліджень та лікування дефіциту вітаміну B12. У пацієнтів із факторами ризику дефіциту вітаміну B12 проводити періодичний моніторинг рівня вітаміну B12. Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки вона

переноситься і не має протипоказань, а також проводити відповідне коригувальне лікування дефіциту вітаміну B12 відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, однак слід бути обережним при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідами).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій, втрати вагітності, гіпертензії, спричиненої вагітністю, прееклампсії і перинатальної летальності. Важливо підтримувати рівень глюкози в крові якомога ближче до норми протягом всієї вагітності, щоб зменшити ризик несприятливих наслідків, пов'язаних з гіперглікемією, для матері та її дитини.

Метформін проникає через плаценту в рівнях, які можуть бути такими ж високими, як і концентрації у матері.

Велика кількість даних про вагітних жінок (понад 1000 результатів) з когортного дослідження на основі реєстру та опублікованих даних (метааналізи, клінічні дослідження та реєстри) вказує на відсутність підвищеного ризику вроджених аномалій або фето/неонатальної токсичності після впливу до метформіну в периконцепційну фазу та/або під час вагітності.

Існують обмежені та непереконливі докази впливу метформіну на довгострокові результати ваги дітей, які отримували внутрішньоутробний вплив. Схоже, що метформін не впливає на руховий і соціальний розвиток дітей віком до 4 років, які отримували його під час вагітності, хоча дані про віддалені результати обмежені.

У разі клінічної необхідності можна розглядати застосування метформіну під час вагітності та в периконцепційній фазі як доповнення або альтернативи інсуліну.

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 метформіном. 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 дозі 600 мг/кг/на добу, що майже у 3 рази перевищувала максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла.

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

Монотерапія метформіном не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами, оскільки препарат не спричиняє гіпоглікемії. Однак слід бути обережним при застосуванні метформіну у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами

(похідні сульфонілсечовини, інсулін або меглітиніди) через ризик розвитку гіпоглікемії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв)

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 їди.

Через 10-15 днів дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у сироватці крові.

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

При застосуванні високих доз використовувати Діаформін[®], таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 1000 мг.

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

При переході на Діаформін[®] 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 або 850 мг лікарського засобу Діаформін[®] 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові.

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»).

Ниркова недостатність. ШКФ слід оцінювати до початку застосування лікарських засобів, що містять метформін, та після початку лікування, принаймні щорічно. Пацієнтам із підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та пацієнтам літнього віку слід проводити ретельний моніторинг функції нирок частіше, наприклад кожні 3-6 місяців.

ШКФ (мл/хв)	Загальна максимальна добова доза (має бути розподілена на 2-3 прийоми)	Додаткова інформація
60-89	3000 мг	У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози.

45-59	2000 мг	Перед початком застосування метформіну слід розглянути фактори, що можуть збільшити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»). Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.
30-44	1000 мг	
< 30	–	Застосування метформіну протипоказане.

-

Діти

Моноterapia або комбінована терапия сумісно з інсуліном

Препарат Діаформін® застосовувати дітям віком від 10 років та підліткам. Зазвичай початкова доза становить 500 мг або 850 мг препарату Діаформін® 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 днів 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 2000 мг на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Діти.

Препарат Діаформін® застосовувати для лікування дітей 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, тому його слід лікувати у стаціонарі. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

Побічні реакції.

Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування 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 2-3 прийоми.

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

Часто: зниження/дефіцит вітаміну B₁₂.

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

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну B₁₂, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу B₁₂, 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 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 2-3 прийоми під час або після їди.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Дуже рідко: порушення показників функції печінки або гепатит, що повністю зникають після відміни метформіну.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже рідко: шкірні реакції, що включають еритему, свербіж, кропив'янку.

Діти

В опублікованих постмаркетингових даних та контрольованих клінічних дослідженнях в обмеженої педіатричної популяції віком 10-16 років, які отримували метформін протягом 1 року, побічні ефекти у дітей були схожими за характером і тяжкістю з проявами, що відзначалися у дорослих.

Повідомлення про підозрювані небажані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2 роки.

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

Умови зберігання. Зберігати 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. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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