

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ДІАФОРМІН® SR**

**(DIAFORMIN SR)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* metformin;

1 таблетка містить метформіну гідрохлорид (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 1000 мг;

1 таблетка містить метформіну гідрохлорид (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 750 мг;

1 таблетка містить метформіну гідрохлорид (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 500 мг;

*допоміжні речовини:* гіпромелоза, натрію кармелоза, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 1000 мг – таблетки білого або майже білого кольору, овальної форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою;

таблетки по 750 мг – таблетки білого або майже білого кольору, довгастої форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою;

таблетки по 500 мг – таблетки білого або майже білого кольору, круглої форми, з двоопуклою поверхнею.

**Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ A10B A02.

### **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 виявляє

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.

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

#### Фармакодинамічні ефекти

Клінічні дослідження показали, що основним неглікемічним ефектом метформіну є стабілізація або незначна втрата маси тіла.

Незалежно від своєї дії на глікемію, таблетки метформіну з негайним вивільненням виявляють позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні терапевтичних дозувань у контрольованих середньо- або довготривалих клінічних дослідженнях: таблетки метформіну з негайним вивільненням знижують вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Подібний ефект не спостерігався при застосуванні таблеток пролонгованої дії, імовірно у зв'язку зі застосуванням препарату ввечері. Через це також може спостерігатися підвищення вмісту тригліцеридів.

#### Клінічна ефективність

##### Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу

Програма профілактики діабету (DPP) у дорослих була багатоцентровим рандомізованим контрольованим клінічним дослідженням, в якому оцінювали ефективність впровадження активного способу життя або застосування метформіну для попередження, або затримки розвитку цукрового діабету 2 типу. Критеріями включення були вік  $\geq 25$  років, індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 24$  кг/м<sup>2</sup> ( $\geq 22$  кг/м<sup>2</sup> для американців азійського походження) та порушення толерантності до глюкози плюс рівень глюкози натще 95–125 мг/дл (або  $\leq 125$  мг/дл для американських індіанців). Пацієнтам був призначений активний спосіб життя, 2  $\times$  850 мг метформіну та стандартні зміни способу життя або плацебо та стандартні зміни способу життя.

Середні початкові значення для учасників DPP (n=3,234 протягом 2,8 року) - вік  $50,6 \pm 10,7$  року, рівень глюкози у плазмі крові натще  $106,5 \pm 8,3$  мг/дл, рівень глюкози у плазмі крові через 2 години після прийому глюкози перорально  $164,6 \pm 17,0$  мг/дл та  $34,0 \pm 6,7$  кг/м<sup>2</sup> ІМТ. Впровадження активного способу життя разом зі застосуванням метформіну здатні значно зменшити ризик розвитку цукрового діабету порівняно з плацебо, 58 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 48–66 %) та 31 % (95 % ДІ 17–43 %) відповідно.

Перевага впровадження змін способу життя над застосуванням метформіну була більшою у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти, які отримали найбільшу користь від лікування метформіном, були віком від 45 років з  $IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$ , у яких базовий рівень глюкози через 2 години становив 9,6–11,0 ммоль/л, базовий  $HbA1c \geq 6,0 \%$  або пацієнти з гестаційним діабетом. Для запобігання розвитку цукрового діабету протягом 3 років із учасників DPP – 6,9 пацієнта були у групі активного способу життя та 13,9 – у групі метформіну. Точка досягнення кумулятивної частоти виникнення цукрового діабету, яка становить 50 %, була відстрочена приблизно на 3 роки у групі метформіну порівняно з плацебо.

Дослідження оцінки результатів програми профілактики діабету (DPPOS) – це довготривале спостереження DPP, що включає в себе більш ніж 87 % початкових DPP пацієнтів для подальшого довготривалого спостереження.

Серед учасників DPPOS ( $n = 2776$ ) кумулятивна частота виникнення цукрового діабету на 15-му році становить 62 % у групі плацебо, 56 % у групі метформіну та 55 % у групі впровадження активного способу життя. Загальні коефіцієнти становлять 7,0, 5,7 та 5,2 випадку діабету на 100 пацієнто-років у групах плацебо, метформіну та активного способу життя відповідно. Порівняно із групою плацебо, у групі метформіну ризик діабету був зменшений на 18 % (коефіцієнт ризику (КР) 0,82, 95 % ДІ 0,72–0,93;  $p = 0,001$ ) та на 27 % (КР 0,73, 95 % ДІ 0,65–0,83;  $p < 0,0001$ ) – у групі активного способу життя. Щодо сукупної мікроциркуляторної кінцевої точки нефропатії, ретинопатії та нейропатії результати не відрізнялися значно між групами, але для учасників, у яких не розвинувся цукровий діабет протягом DPP/DPPOS, поширеність мікросудинних ускладнень була на 28 % нижчою, ніж у тих, у кого розвинувся діабет (КР 0,72, 95 % ДІ 0,63–0,83;  $p < 0,0001$ ). Немає жодних порівняльних даних щодо впливу метформіну на макросудинні ускладнення у пацієнтів із ПТГ та/або ПГН, та/або підвищеним  $HbA1c$ .

Фактори ризику діабету 2 типу, про які відомо з публікацій: монголоїдне або негроїдне походження, вік понад 40 років, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння або надмірна маса тіла, родинний анамнез (1 ступінь сімейної спорідненості із хворим на цукровий діабет), гестаційний цукровий діабет в анамнезі та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

#### Лікування цукрового діабету 2 типу

Проспективне рандомізоване (UKPDS) дослідження встановило перевагу поглибленого контролю рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з надмірною масою тіла, які застосовували метформіну гідрохлорид негайного вивільнення як терапію першої лінії після того, як дієта виявилась недієвою. Аналіз результатів дослідження показав:

- значне зниження абсолютного ризику будь-якого ускладнення, пов'язаного з цукровим діабетом, у групі метформіну гідрохлориду (29,8 випадку/1000 пацієнто-років) порівняно з групою пацієнтів на дієті (43,3 випадку/1000 пацієнто-років),  $p = 0,0023$ , та порівняно з групами комбінованої терапії із сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном (40,1 випадку/1000 пацієнто-років),  $p = 0,0034$ ;
- значне зниження абсолютного ризику пов'язаної з цукровим діабетом летальності: метформіну гідрохлорид – 7,5 випадку/1000 пацієнто-років, лише дієта – 12,7 випадку/1000 пацієнто-років,  $p = 0,017$ ;
- значне зниження абсолютного ризику загальної летальності: у групі метформіну гідрохлориду 13,5 випадку/1000 пацієнто-років порівняно з 20,6 випадку/1000 пацієнто-років ( $p = 0,011$ ), у групі пацієнтів на дієті, та порівняно у групі комбінованої терапії зі

сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном; 18,9 випадку/1000 пацієнто-років ( $p = 0,021$ );

· значне зниження абсолютного ризику інфаркту міокарда: метформіну гідрохлорид 11 випадків/1000 пацієнто-років, лише дієта – 18 випадків/1000 пацієнто-років ( $p = 0,01$ ).

Для метформіну гідрохлориду, що застосовується як терапія другої лінії, у комбінації з сульфонілсечовиною перевага щодо клінічних результатів не була показана.

При цукровому діабеті 1 типу комбінацію метформіну гідрохлориду та інсуліну застосовували окремим пацієнтам, але клінічна перевага цієї комбінації не була офіційно встановлена.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування*

Після перорального прийому метформіну із пролонгованим вивільненням абсорбція метформіну значно уповільнюється порівняно з таблетками метформіну із негайним вивільненням. Час досягнення максимальної концентрації ( $T_{max}$ ) становить 7 годин ( $T_{max}$  для таблеток із негайним вивільненням становить 2,5 години).

Після перорального застосування 1 таблетки метформіну із пролонгованим вивільненням 1000 мг пацієнтами після вживання їжі та натще максимальна плазмова концентрація становить 1214 нг/мл і досягається в середньому за 5 годин (від 4 до 10 годин).

Біоеквівалентний препарат має наступні властивості.

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток із негайним вивільненням, максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) та площа під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшуються непропорційно до введеної внутрішньої дози. AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням аналогічне AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із негайним вивільненням 2 рази на добу.

Коливання  $C_{max}$  та AUC в окремих пацієнтів у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду з пролонгованим вивільненням порівняно з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду із негайним вивільненням.

Після застосування таблеток із пролонгованим вивільненням натще спостерігалось зниження AUC на 30 % ( $C_{max}$  і  $T_{max}$  залишалися незмінними).

Після застосування таблеток із пролонгованим вивільненням 1000 мг після вживання їжі спостерігалось збільшення AUC на 77 % ( $C_{max}$  підвищувалося на 26 % і  $T_{max}$  подовжувалося до 1 години).

Всмоктування метформіну з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно від складу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до

2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням.

#### *Розподіл*

Зв'язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. 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 (Vd) 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 дози період напіввиведення становить приблизно 6,5 години.

При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, тому період напіввиведення 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»).

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

- Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів із надмірною масою тіла та з ПТГ\* та/або ПГН\*, та/або підвищеним рівнем HbA1C, які мають:
- високий ризик розвитку явного (маніфестного) цукрового діабету 2 типу (див. розділ «Фармакодинаміка»);
- прогресуючі порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію активного способу життя протягом від 3 до 6 місяців.

Застосування лікарського засобу Діаформін® SR повинно бути засноване на оцінці ризику, що включає відповідні заходи контролю глікемії та свідчення високого ризику з боку серцево-

судинної системи.

Паралельно з початком застосування метформіну потрібно продовжувати зміни способу життя за винятком тих випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін з медичних причин.

\*ПТГ: порушена толерантність до глюкози; ПГН: порушена глікемія натще.

Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. Лікарський засіб Діаформін® SR можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

### **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 з ризиком розвитку порушень функції нирок, такі як зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;
- захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;
- печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

*Комбінації, які не рекомендується застосовувати*

**Алкоголь.** Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності.

**Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини.** Пацієнтам слід припинити застосування метформіну до або під час проведення дослідження і поновити не раніше ніж через 48 годин після дослідження за умов отримання нормального результату 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 (ЦОГ) II, інгібітори

ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початку застосування вищезазначених лікарських засобів або у разі їх застосування 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 препарату Діаформін® SR.

*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 виведення метформіну нирками з наступним збільшенням концентрації метформіну у плазмі крові;
- інгібіторами обох ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та виведення метформіну нирками.

Тому рекомендується бути дуже обережними при супутньому застосуванні цих препаратів із метформіном, особливо пацієнтам із порушеннями функції нирок, оскільки концентрація метформіну у плазмі крові може зрости. При необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

### **Особливості застосування.**

#### *Лактоацидоз*

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 накопичення метформіну, що збільшує ризик розвитку лактоацидозу.

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

Якщо пацієнт застосовує метформін, слід з обережністю розпочинати застосування лікарських засобів, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад, гіпотензивних препаратів, сечогінних засобів та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають

надмірне вживання 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, які здійснюють догляд за ними, мають бути поінформовані про ризик розвитку лактоацидозу.

Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі, м'язові судоми, астенія та гіпотермія з можливим подальшим розвитком коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження рН крові ( $< 7,35$ ), підвищення рівня лактату в сироватці крові ( $> 5$  ммоль/л) і збільшення аніонного проміжку та співвідношення лактат/піруват.

#### *Ниркова недостатність*

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 при наявності захворювань, що змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Функція серця*

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 функції серця та нирок. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

#### *Пацієнти літнього віку*

Через обмежені дані щодо терапевтичної ефективності для зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку у пацієнтів віком від 75 років призначення метформіну не рекомендоване.

#### *Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби*

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може спричиняти контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам слід припинити застосування метформіну до або під час проведення дослідження і поновити не раніше ніж через 48 годин після дослідження за умов отримання нормального результату функції нирок (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Спосіб застосування та дози»).

#### *Хірургічні втручання*

Необхідно припинити застосування метформіну під час хірургічного втручання зі застосуванням загальної, спінальної або епідуральної анестезії і поновлювати не

раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування за умов отримання нормального результату функції нирок.

#### *Інші застережні заходи*

Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Потрібно регулярно контролювати лабораторні показники рівня глюкози у крові.

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). Можлива наявність фрагментів оболонки таблеток у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

#### *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, преєклампсії та 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.

#### *Період 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.*

Лікарський засіб Діаформін® SR 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, меглітиніди) у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

#### **Спосіб застосування та дози.**

*Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ  $\geq$  90 мл/хв)*

##### Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни у способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

Лікування слід розпочинати з 1 таблетки препарату Діаформін® SR 500 мг 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері.

Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози у крові (значення ОГТТ (оральний глюкозотолерантний тест) і/або вміст глюкози у плазмі крові натще, і/або HbA1c повинні бути в нормі). Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована

доза становить 2000 мг 1 раз на добу, застосовувати під час вживання їжі, ввечері.

Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус (значення ОГТТ і/або вмісту глюкози у плазмі крові натще, і/або HbA1c), а також фактори ризику для прийняття рішення щодо необхідності продовження, зміни або припинення лікування.

Також необхідно проводити повторну оцінку лікування, якщо пацієнт згодом впроваджує покращення харчування та/або фізичні навантаження, або якщо зміни стану здоров'я пацієнта дозволяють змінити спосіб життя.

*Моноterapia або комбінована терапия у поєднанні з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами*

Рекомендована початкова доза – 500 мг на добу.

Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 2000 мг на добу.

Лікарський засіб Діаформін® SR застосовувати 1 раз на добу під час вживання їжі, ввечері, збільшуючи на 500 мг кожні 10–15 днів до 2000 мг.

Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягнути при застужанні лікарського засобу Діаформін® SR у дозі 2000 мг, яку пацієнт приймає 1 раз на добу, пацієнту слід застосовувати лікарський засіб Діаформін® SR у дозі 1000 мг 2 рази на добу під час вживання їжі.

Якщо необхідного рівня глікемії не досягнуто, можна застосовувати лікарський засіб Діаформін® у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг на добу.

Пацієнтам, які застосовують лікарський засіб Діаформін® SR, не слід перевищувати дозування 2000 мг на добу.

При переході з іншого протидіабетичного засобу на Діаформін® SR потрібно розпочинати з прийому Діаформін® SR 500 мг (необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного препарату для перорального застосужвання).

Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату Діаформін® SR, таблеток із пролонгованим вивільненням, має бути еквівалентна добовій дозі таблеток із негайним вивільненням. Пацієнтам, які отримують терапію метформіном у дозі вище 2000 мг на добу, не рекомендується переходити на терапію препаратом Діаформін® SR.

Лікарські засоби Діаформін® SR 750 мг та Діаформін® SR 1000 мг призначені для пацієнтів, які вже застосовували метформін (пролонгованого або негайного вивільнення).

Доза Діаформін® SR 750 мг або Діаформін® SR 1000 мг повинна бути еквівалентна добовій дозі метформіну (пролонгованого або негайного вивільнення) до максимальної дози 1500 мг або 2000 мг відповідно під час вживання їжі, ввечері.

*Комбінована терапия з інсуліном*

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози в крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза препарату Діаформін® SR становить 500 мг на добу під час вживання їжі ввечері, тоді як дозу інсуліну необхідно підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози в крові.

Для пацієнтів, які вже застосовували метформін та інсулін у комбінованій терапії, доза препарату Діаформін® SR 750 мг або Діаформін® SR 1000 мг повинна бути еквівалентна добовій дозі метформіну, максимум 1500 мг або 2000 мг відповідно, під час вживання їжі ввечері, тоді як дозування інсуліну регулюється на основі вимірювань глюкози в крові.

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

Перевага зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку не була встановлена у пацієнтів віком від 75 років (див. розділ «Фармакодинаміка»), тому таким пацієнтам не рекомендоване призначення метформіну (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Ниркова недостатність*

ШКФ слід оцінювати до початку застосування лікарських засобів, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та у пацієнтів літнього віку слід проводити ретельний контроль функції нирок якомога частіше, наприклад кожні 3-6 місяців.

| ШКФ<br>(мл/хв) | Загальна<br>максимальна<br>добова доза | Додаткові рекомендації                                                                                                                                    |
|----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 60-89          | 2000 мг                                | У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози.                                                                        |
| 45-59          | 2000 мг                                | Слід проаналізувати фактори, які можуть збільшити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»), до початку лікування метформіном. |
| 30-44          | 1000 мг                                | Початкова доза становить не більше половини максимальної дози.                                                                                            |
| < 30           | -                                      | Застосування метформіну протипоказане.                                                                                                                    |

#### *Діти.*

Препарат не застосовувати дітям, оскільки немає клінічних даних щодо цієї вікової групи пацієнтів.

## ***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. У випадку розвитку лактоацидозу застосування лікарського засобу Діаформін® SR необхідно припинити і терміново госпіталізувати хворого. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

## ***Побічні реакції.***

Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували метформіну гідрохлорид пролонгованого вивільнення, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували метформін із негайним вивільненням активної речовини.

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

Побічні реакції 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 ( $< 1/10000$ ).

### *Порушення обміну речовин*

Часто: зниження/дефіцит вітаміну B12.

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

При тривалому застосуванні препарату може знижуватися всмоктування вітаміну B<sub>12</sub>, що супроводжується зниженням його рівня у сироватці крові. Рекомендується враховувати таку можливу причину гіповітамінозу B<sub>12</sub>, якщо у пацієнта наявна мегалобластна анемія.

### *З боку нервової системи*

Часто: порушення смаку.

### *З боку травного тракту*

Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні явища виникають на початку лікування та у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних явищ з боку травного тракту рекомендується повільне збільшення дози препарату.

### *З боку гепатобіліарної системи*

Дуже рідко: окремі повідомлення щодо порушення показників функції печінки або гепатитів, що повністю зникають після відміни метформіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Дуже рідко: шкірні алергічні реакції, включаючи еритему, свербіж, кропив'янку.

*Повідомлення про підозрювані побічні реакції*

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього 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.** 3 роки.

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

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у 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 адреса місця провадження його діяльності.**

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