

## **Склад**

*діюча речовина:* metformin;

1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг;

*допоміжні речовини:* кислота стеаринова, шелак, повідон (К-30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; склад плівкової оболонки: гіпромелоза, гідроксипропілцелюлоза, титану діоксид (Е 171), пропіленгліколь, макрогол 6000, тальк.

## **Лікарська форма**

Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки пролонгованої дії по 500 мг: таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою, майже білого кольору, гладкі з обох сторін.

## **Фармакотерапевтична група**

Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів.

Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.

## **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.

Метформін діє трьома шляхами:

- призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глікогеногенезу та глікогенолізу;
- покращує чутливість до інсуліну у м'язах за рахунок поліпшення захоплення та утилізації периферичної глюкози;
- затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу.

Збільшує транспортну ємність усіх типів мембранних переносників глюкози (GLUT). Клінічні дослідження показали, що основною дією метформіну є стабілізація або незначна втрата маси тіла.

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

### **Фармакокінетика**

*Всмоктування.* Після перорального прийому таблеток Діаформін® SR із пролонгованим вивільненням, абсорбція метформіну значно уповільнюється порівняно із таблетками метформіну із негайним вивільненням. Час досягнення максимальної плазмової концентрації ( $T_{max}$ ) становить 7 годин ( $T_{max}$  для таблеток зі швидким вивільненням становить 2,5 години). При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток із негайним вивільненням, максимальна концентрація ( $C_{max}$ ) та площа під кривою AUC збільшуються непропорційно до введеної внутрішньої дози. AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням аналогічне AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну у вигляді таблеток із негайним вивільненням два рази на добу.

Коливання  $C_{max}$  та AUC в окремих суб'єктів у випадку прийому таблеток метформіну з пролонгованим вивільненням порівнянні з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну із негайним вивільненням. Після прийому таблеток із пролонгованим вивільненням натще спостерігалось зниження AUC на 30 % ( $C_{max}$  і  $T_{max}$  залишалися незмінними).

Всмоктування метформіну з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно від складу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до 2000 мг метформіну 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 з 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 близько 6,5 години. При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну і 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 із пацієнтами із нормальною функцією нирок. Тому необхідне коригування дози згідно із клінічною ефективністю/переносимістю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### **Показання**

Цукровий діабет 2 типу (інсулінонезалежний) у дорослих (особливо у хворих з надмірною масою тіла) при неефективності дієтотерапії та фізичних навантажень, як монотерапія або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

### **Протипоказання**

- Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;
- діабетичний кетоацидоз, діабетична прекома;
- ниркова недостатність помірного (стадія IIIb) та тяжкого ступеня або порушення функції нирок (кліренс креатиніну  $< 45$  мл/хв або ШКФ  $< 45$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);
- 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*

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® SR слід уникати прийому алкоголю і лікарських засобів, що містять спирт.

#### *Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини*

Внутрішньосудинне застосування йодовмісних контрастних речовин може призвести до функціональної ниркової недостатності, і як наслідок, накопичення метформіну та підвищити ризик розвитку лактоацидозу.

Пацієнтам з ШКФ  $> 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> 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 м<sup>2</sup>) 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, хлорпромазин). Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії необхідно коригувати дозу Діаформіну® SR під контролем рівня глікемії. Інгібітори АПФ можуть знижувати рівень глюкози у крові. За необхідності, слід відкоригувати дозування препарату під час сумісної терапії. 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 у 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 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 неспецифічних симптомів, таких як м'язові судоми, порушення травлення, біль у животі і тяжка астенія. 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 та симптоми лактоацидозу.

*Ниркова недостатність.* Оскільки метформін виводиться нирками, перед початком і регулярно під час лікування препаратом Діаформін® SR 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 м<sup>2</sup>), 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 випадку зневоднення або на початку лікування гіпотензивними засобами, діуретиками та на початку терапії нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). 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.* Внутрішньосудинне 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 м<sup>2</sup> 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам із помірною нирковою недостатністю (ШКФ 45-60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Хірургічні втручання. Необхідно припинити застосування Діаформіну® SR 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.

*ниші застережні заходи.* Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати лабораторні показники рівня глюкози в крові.

*Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії.* При одночасному застосуванні Діаформіну® SR з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідом) можливе посилення гіпоглікемічної дії. Можлива наявність фрагментів оболонки таблеток у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами**

Діаформін® SR не впливає на швидкість реакцій при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами, оскільки монотерапія препаратом не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, меглінітиди) у зв'язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю**

#### *Вагітність*

Неконтрольований діабет у період вагітності (гестаційний або постійний) збільшує ризик розвитку вроджених аномалій і перинатальної смертності. 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 або плода, пологи та післяпологовий розвиток. 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 максимально наближеним до нормального, задля зменшення ризику розвитку вад плода.

*Годування груддю.* Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходились на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії препаратом Діаформін® SR. 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/добу, що майже в три рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини та розраховується, виходячи із площі поверхні тіла.

### **Спосіб застосування та дози**

Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи.

Монотерапія або комбінована терапія 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 сироватці крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза – 2000 мг на добу.

Дозу препарату слід приймати 1 раз на добу під час прийому їжі ввечері, збільшуючи на 500 мг кожні 10-15 днів до 2000 мг. Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягти при застосуванні Діаформіну® SR у максимальній дозі 2000 мг, яку приймає пацієнт 1 раз на добу, цю дозу можна розділити на 2 прийоми на добу (1 раз зранку і 1 раз ввечері під час прийому їжі). Якщо необхідного рівня глікемії не досягнуто, можна застосовувати Діаформін® SR у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг на добу.

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

У разі переходу на препарат Діаформін® SR, таблетки з пролонгованим вивільненням, необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного препарату для перорального застосування.



## Комбінована терапія сумісно з інсуліном

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

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»).

Пацієнти з нирковою недостатністю. Метформін можна застосовувати пацієнтам із помірною нирковою недостатністю, стадія IIIa (кліренс креатиніну 45–59 мл/хв або ШКФ 45–59 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) лише у разі відсутності інших умов, що можуть підвищити ризик розвитку лактоацидозу, з наступним коригуванням дози: початкова доза становить 500 мг або 750 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу. Максимальна доза становить 1000 мг на добу. 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 м<sup>2</sup> відповідно, необхідно негайно припинити застосування метформіну.

## **Діти**

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

## **Передозування**

При застосуванні препарату у дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалось, однак спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричиняти виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом. У випадку розвитку лактоацидозу лікування Діаформіном® SR 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.

Метаболічні порушення та порушення з боку харчування: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»). 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 травного тракту:* 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 травного тракту рекомендується повільне збільшення дози препарату.

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення показників функції печінки або гепатити, які повністю зникають після відміни метформіну.

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

### **Термін придатності**

3 роки.

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

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блістері. По 6 блістерів у пачці (пакування із форми in bulk фірмовиробника «USV Private Limited», Індія).

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

ПАТ «Фармак».

## **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Україна, 04080, г. Київ, ул. Фрунзе, 74.

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).