Состав

действующее вещество: метформин;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 500 мг;

вспомогательные вещества: крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, полиэтиленгликоль (макрогол 4000), магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки 500 мг белого или почти белого цвета, круглой формы, с плоскоцилиндрической поверхностью, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа

Пероральные гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды. Код АТХ А10В А02.

Фармакодинамика

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта, опосредованного этим механизмом.

Метформин действует тремя путями:

- приводит к снижению продуцирования глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, влияя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную способность всех известных типов мембранных переносчиков глюкозы (GLUT).

Независимо от своего действия на гликемию, метформин проявляет положительный эффект на метаболизм липидов. Этот эффект был доказан при применении терапевтических дозировок в контролируемых средне- или долгосрочных клинических исследованиях: метформин снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

В ходе клинических исследований при применении метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

Фармакокинетика

Всасывание. После перорального приема метформина время достижения максимальной концентрации (Tmax) составляет около 2,5 часа. Абсолютная биодоступность таблеток 500 мг или 850 мг составляет примерно 50–60% у здоровых добровольцев. После перорального приема невсосавшаяся фракция, которая выводится с калом, составляет 20–30%.

После перорального применения абсорбция метформина насыщаемая и неполная.

Предполагается, что фармакокинетика абсорбции метформина нелинейная. При применении рекомендованных доз метформина и режимов дозирования стабильные концентрации в плазме крови достигаются в течение 24–48 часов и составляют менее 1 мкг/мл. В контролируемых клинических исследованиях максимальные уровни метформина в плазме крови (Cmax) не превышали 5 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и слегка замедляется.

После перорального приема дозы 850 мг наблюдалось снижение максимальной концентрации в плазме крови на 40%, уменьшение AUC – на 25% и увеличение на 35 минут времени достижения максимальной концентрации в плазме крови. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

Распределение. Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, и достигается приблизительно через то же время. Эритроциты, вероятнее всего, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения (Vd) колеблется в диапазоне 63–276 л.

Метаболизм. Метформин выводится в неизмененном виде с мочой. Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение. Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет приблизительно 6,5 часа. При нарушенной функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

Показания

Сахарный диабет II типа при неэффективности диетотерапии и режима физических нагрузок, особенно у больных с избыточной массой тела:

- как монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами, или совместно с инсулином для лечения взрослых;
- как монотерапия или комбинированная терапия с инсулином для лечения детей старше 10 лет и подростков.

Для уменьшения осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом II типа и избыточной массой тела как препарат первой линии после неэффективной диетотерапии.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- какой-либо тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая прекома;
- почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек, такие как: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострения хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавно перенесенный инфаркт миокарда, шок;
- печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Комбинации, которые не рекомендуется применять.

Алкоголь. Алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактоацидоза, особенно при голодании, недоедании или печеночной недостаточности.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Пациентам применение метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки и установления стабильного состояния функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью. Некоторые лекарственные средства, например, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики, могут негативно повлиять на функцию почек, что может увеличить риск возникновения лактоацидоза. В начале лечения вышеуказанными лекарственными средствами или при их использовании в комбинации с метформином необходимо осуществлять тщательный контроль функции почек.

Лекарственные средства, оказывающие гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики). Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу Диаформина.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих транспортеров ОСТ1 и ОСТ2.

Сопутствующее применение метформина с:

- ингибиторами ОСТ1 (такими как верапамил) может уменьшить эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (такими как рифампицин) может увеличить желудочно-кишечное всасывание и эффективность метформина;
- ингибиторами ОСТ2 (такими как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) может снизить почечное выведение метформина с последующим увеличением концентрации

метформина в плазме крови;
- ингибиторами обоих ОСТ1 и ОСТ2 (такими как кризотиниб, олапариб) может повлиять на эффективность и почечный клиренс метформина.

Поэтому рекомендуется проявлять особую осторожность при сопутствующем применении этих препаратов с метформином, особенно у пациентов с нарушением функции почек, поскольку концентрации метформина в плазме крови могут возрасти. При необходимости следует взвесить возможность корректировки дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ОСТ могут повлиять на эффективность метформина.

Особенности применения

Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением, которое чаще всего возникает при остром ухудшении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром ухудшении функции почек происходит кумуляция метформина, что увеличивает риск развития лактоацидоза.

В случае обезвоживания (сильной диареи или рвоты, лихорадки или уменьшения потребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, получающих метформин, следует с осторожностью начинать лечение средствами, которые могут остро ухудшить функцию почек (например, гипотензивными препаратами, мочегонными средствами и НПВП). Другие факторы риска возникновения лактоацидоза включают чрезмерное потребление алкоголя, печеночную недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут привести к лактоацидозу (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты и/или лица, осуществляющие за ними уход, должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза. Характерными признаками лактоацидоза являются ацидотическая одышка, боль в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления какого-либо симптома возникновения лактоацидоза пациент должен прекратить применение метформина и немедленно обратиться к врачу.

Диагностические результаты лабораторных исследований – снижение уровня pH крови (< 7,35), повышение сывороточной концентрации лактата в плазме крови

(> 5 ммоль/л), повышение анионного интервала и увеличение соотношения содержания лактат/пируват.

Функция почек. СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно после его завершения (см. раздел «Способ применения и дозы»). Применение метформина противопоказано пациентам с СКФ < 30 мл/мин и должно быть временно приостановлено при наличии заболеваний, которые меняют функцию почек (см. раздел «Противопоказания»).

Сердечная функция. Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью метформин можно применять при регулярном мониторинге сердечной и почечной функции. Метформин противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства. Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контраст-индуцированную нефропатию, что приводит к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Пациентам применение метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки и установления стабильного состояния функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Хирургические вмешательства. Необходимо прекратить применение метформина во время хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или эпидуральной анестезией и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания, только после повторной оценки и установления стабильного состояния функции почек.

Дети. До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета II типа. По результатам однолетних контролируемых клинических исследований не выявлено влияния метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных относительно действия метформин на рост и половое созревание при более длительном применении метформина, поэтому рекомендуется внимательное наблюдение за этими параметрами у детей, которые лечатся метформином, особенно в период полового созревания.

Дети от 10 до 12 лет. По результатам контролируемых клинических исследований 15 детей от 10 до 12 лет эффективность и безопасность

применения метформина у данной группы пациентов не отличались от таковой у детей старшего возраста и подростков. Препарат следует назначать с осторожностью детям от 10 до 12 лет.

Другие меры предосторожности. Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерный прием углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать показатели углеводного обмена пациентов.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами).

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Монотерапия метформином не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, поскольку препарат не вызывает гипогликемии. Однако следует быть осторожным при применении метформина в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин или меглитиниды) из-за риска развития гипогликемии.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Неконтролируемый диабет во время беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Есть ограниченные данные применения метформина беременным женщинам, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и послеродовое развитие. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности для лечения диабета рекомендуется применять не метформин, а инсулин для поддержания уровня глюкозы крови максимально приближенным к норме, для уменьшения риска развития пороков плода.

Кормление грудью. Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, находившихся на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных о безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии метформином. Решение о прекращении кормления грудью

необходимо принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания и потенциального риска побочных эффектов для ребенка.

Фертильность. Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозе 600 мг/кг/сутки, которая почти в 3 раза превышала максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

Способ применения и дозы

Взрослые пациенты с нормальной функцией почек (СКФ ≥ 90 мл/мин).

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 2–3 раза в сутки во время или после приема пищи.

Через 10–15 дней дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

При лечении высокими дозами применять Диаформин, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1000 мг.

Максимальная рекомендованная доза составляет 3000 мг в сутки, разделенная на 3 приема.

В случае перехода к лечению препаратом Диаформин необходимо прекратить прием другого противодиабетического средства.

Комбинированная терапия совместно с инсулином.

Для достижения лучшего контроля уровня глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг Диаформина 2–3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина следует подбирать согласно результатам измерения уровня глюкозы в крови.

У пациентов пожилого возраста возможно ухудшение функции почек, поэтому дозу метформина необходимо подбирать на основании оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно (см. раздел «Особенности применения»).

Почечная недостаточность. СКФ следует оценивать до начала лечения лекарственными средствами, содержащими метформин, и после начала лечения по крайней мере ежегодно. Пациентам с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и пациентам пожилого возраста следует проводить тщательный мониторинг функции почек чаще, например, каждые 3–6 месяцев.

СКФ (мл/мин)	Общая максимальная суточная доза (должна быть разделена на 2–3 приема)	Дополнительная информация
60–89	3000 мг	В случае снижения функции почек рекомендуется рассмотреть возможность уменьшения дозы.
45–59	2000 мг	Перед началом применения метформина следует рассмотреть факторы, которые могут увеличить риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особенности применения»). Начальная доза составляет не более половины максимальной дозы.
30–44	1000 мг	
< 30		Применение метформина противопоказано.

Дети.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат Диаформин применять детям с 10 лет и подросткам. Обычно начальная доза составляет 500 мг препарата Диаформин 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Через 10–15 дней дозу необходимо откорректировать согласно результатам измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

Максимальная рекомендованная доза составляет 2000 мг в сутки, разделенная на 2–3 приема.

Дети

Препарат Діаформін застосовувати для лікування дітей віком від 10 років.

Передозировка

При применении препарата в дозе 85 г развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут привести к возникновению лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием и его следует лечить в стационаре. Самой эффективной мерой для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Побочные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно. Для предупреждения возникновения указанных побочных явлений рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение суточной дозы препарата в 2–3 приема.

Нежелательные эффекты по частоте возникновения классифицируют по таким категориям:

очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и <1/10), нечасто (≥ 1/1000 и <1/100), редко (≥ 1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000).

В каждом системно-органном классе побочные реакции указаны в порядке убывания их клинического значения.

Нарушение обмена веществ.

Очень редко: лактоацидоз (см. раздел «Особенности применения»).

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина B12, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови. Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза B12, если у пациента имеется мегалобластная анемия.

Со стороны нервной системы.

Часто: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы.

Очень часто: нарушения со стороны пищеварительной системы, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и в большинстве случаев спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительной системы рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение суточной дозы препарата в 2–3 приема во время или после приема пищи.

Со стороны печени и желчевыводящих путей.

Очень редко: нарушение показателей функции печени или гепатиты, которые полностью исчезают после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожных тканей.

Очень редко: кожные реакции, включающие эритему, зуд, крапивницу.

Срок годности

3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере. По 6 блистеров в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.