

Состав

действующее вещество: metformin;

1 таблетка содержит метформина гидрохлорида 1000 мг;

вспомогательные вещества: кислота стеариновая, шеллак, повидон (К-30), кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат; состав плёночной оболочки: гипромеллоза, гидроксипропилцеллюлоза, титана диоксид (Е 171), пропиленгликоль, макрогол 6000, тальк.

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства:

таблетки пролонгированного действия по 1000 мг: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые плёночной оболочкой, почти белого цвета, с риской с одной стороны и гладкие с другой стороны.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Метформин - бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает в плазме крови как исходный уровень глюкозы, так и уровень глюкозы после приема пищи. Не стимулирует секрецию инсулина и не вызывает гипогликемического эффекта.

Метформин действует тремя путями:

- приводит к снижению выработки глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах за счет улучшения захвата и утилизации периферической глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

Метформин стимулирует внутриклеточный синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Увеличивает транспортную емкость всех типов мембранных

переносчиков глюкозы (GLUT).

Клинические исследования показали, что основным действием метформина является стабилизация или незначительная потеря массы тела.

Независимо от своего действия на гликемию, таблетки метформина с немедленным высвобождением выявляет положительный эффект на метаболизм липидов. Этот эффект был доказан при применении терапевтических дозировок в контролируемых средне- или долгосрочных клинических исследованиях: таблетки метформина с немедленным высвобождением снижают содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. Подобный эффект не наблюдался при применении таблеток пролонгированного действия, вероятно, в связи с применением препарата вечером. Поэтому также может наблюдаться повышение содержания триглицеридов.

Фармакокинетика

Всасывание. После перорального приема таблеток Диаформин SR с пролонгированным высвобождением, абсорбция метформина значительно замедляется по сравнению с таблетками метформина с немедленным высвобождением. Время достижения максимальной плазменной концентрации (T_{max}) составляет 7 часов (T_{max} для таблеток с быстрым высвобождением составляет 2,5 часа).

При равновесном состоянии, как и при применении таблеток с немедленным высвобождением, максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой AUC увеличиваются непропорционально к введенной внутрь дозы. AUC после однократного приема внутрь 2000 мг метформина в виде таблеток с пролонгированным высвобождением аналогично AUC, что наблюдается после приема 1000 мг метформина в виде таблеток с немедленным высвобождением два раза в сутки.

Колебания C_{max} и AUC у отдельных субъектов в случае приема таблеток метформина с пролонгированным высвобождением в сравнении с колебаниями, которые наблюдаются в случае приема таблеток метформина с немедленным высвобождением.

После приема таблеток с пролонгированным высвобождением натошак наблюдалось снижение AUC на 30 % (C_{max} и T_{max} оставались неизменными).

Всасывание метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не меняется в зависимости от состава пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг метформина в виде таблеток с

продолжительным высвобождением.

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 дозы период полувыведения составляет около 6,5 часа. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Имеются ограниченные данные о пациентах с умеренной степенью почечной недостаточности, поэтому невозможно точно оценить системную экспозицию метформина в этой группе пациентов по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Поэтому необходима корректировка дозы согласно клинической эффективности/переносимости (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания

Сахарный диабет 2 типа (инсулинонезависимый) у взрослых (особенно у больных с избыточной массой тела) при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, в качестве монотерапии или в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами, или совместно с инсулином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому другому компоненту препарата;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома;

- почечная недостаточность умеренной (стадия IIIb) и тяжелой степени или нарушение функции почек (клиренс креатинина < 45 мл/мин или СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²);
- 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 обострение 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

Острая алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактоацидоза, особенно в случаях голодания или соблюдения низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности. При лечении препаратом Диаформин SR следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества

Внутрисосудистое применение йодсодержащих контрастных веществ может привести к функциональной почечной недостаточности, и как следствие накоплению метформина и повысить риск развития лактоацидоза.

Пациентам с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Особенности применения»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45 – 60 мл/мин/1,73 м²) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Лекарственные средства, оказывающие гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики, хлорпромазин). Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения такой совместной терапии необходимо корректировать дозу Диаформина SR под контролем уровня гликемии. Ингибиторы АПФ могут снижать уровень глюкозы в крови. При необходимости, следует откорректировать дозировку препарата во время совместной терапии.

Диуретические средства, особенно петлевые диуретики, могут повышать риск развития лактоацидоза вследствие возможного снижения функции почек.

Особенности применения

Лактоацидоз является редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), что может возникнуть как результат кумуляции метформина. Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов с сахарным диабетом с почечной недостаточностью или резким ухудшением функции почек.

Необходимо проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например, в случае обезвоживания (сильная диарея или рвота), или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В случае возникновения указанных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.

Следует учитывать другие факторы риска для предотвращения развития лактоацидоза: плохо контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание, чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность или любое состояние, связанное с гипоксией (декомпенсированная сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда) (см. раздел «Противопоказания»).

Лактоацидоз может проявляться в виде неспецифических симптомов, таких как мышечные судороги, нарушение пищеварения, боль в животе и тяжелая астения. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно, если раньше пациенты хорошо переносили применение метформина. В таких случаях необходимо временно прекратить применение метформина до выяснения ситуации. Терапию метформином следует возобновлять после оценки соотношения польза/риск в индивидуальных случаях и оценки функции почек.

Диагностика. Лактоацидоз характеризуется ацидозной одышкой, болью в животе и гипотермией, в дальнейшем возможно развитие комы.

Диагностические показатели: лабораторное снижение рН крови, повышение сывороточной концентрации лактата выше 5 ммоль/л, увеличение анионного промежутка и соотношения лактат/пируват. В случае развития лактоацидоза необходимо немедленно госпитализировать пациента (см. раздел «Передозировка»). Врач должен предупредить пациентов о риске развития и симптомы лактоацидоза.

Почечная недостаточность. Поскольку метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения препаратом Диаформин SR необходимо проверять уровень креатинина (можно оценить по уровню креатинина плазмы крови с помощью формулы Кокрофта-Голта) или СКФ:

- пациентам с нормальной функцией почек не менее 1 раза в год;
- пациентам с клиренсом креатинина на нижней границе нормы и пациентам пожилого возраста не менее 2-4 раз в год.

В случае, когда клиренс креатинина < 45 мл/мин (СКФ < 45 мл/мин/1,73 м²), применять метформин противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Снижение функции почек у пациентов пожилого возраста встречается часто и протекает бессимптомно. Следует проявлять осторожность в тех случаях, когда может нарушаться функция почек, например в случае обезвоживания или в начале лечения гипотензивными средствами, диуретиками и в начале терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В таких случаях также рекомендуется проверять функцию почек перед началом лечения метформином.

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 применение рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может привести к почечной недостаточности, и, как следствие, привести к кумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза. Пациентам с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применения метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования и не

возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м²) применение метформина следует прекратить за 48 часов до введения йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения исследования, только после повторной оценки функции почек и подтверждения отсутствия дальнейшего ухудшения состояния почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Хирургические вмешательства. Необходимо прекратить применение Диаформина SR за 48 часов до планового хирургического вмешательства, которое проводят под общей, спинальной или перидуральной анестезией, и не возобновлять ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только если установлена нормальная функция почек.

Другие предупредительные меры. Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерный прием углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать придерживаться низкокалорийной диеты. Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии. При одновременном применении Диаформина SR с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидом) возможно усиление гипогликемического действия. Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях. Это нормальное явление и не имеет клинического значения.

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

Диаформин SR не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами, поскольку монотерапия препаратом не вызывает гипогликемии.

Однако следует с осторожностью применять метформин в комбинации с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, меглитиниды) в связи с риском развития гипогликемии.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Неконтролируемый диабет в период беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной смертности. Есть ограниченные данные применения метформина беременными женщинами, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона или плода, роды и развитие после рождения. В случае планирования беременности, а также в случае наступления беременности, следует отменить терапию метформином, сообщить врачу и назначить инсулинотерапию для поддержания уровня глюкозы в крови максимально приближенным к нормальному для уменьшения риска развития пороков плода.

Кормление грудью. Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, которые находились на грудном вскармливании, побочных эффектов не наблюдалось. Однако, поскольку недостаточно данных о безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии препаратом Диаформин SR. Решение о прекращении грудного вскармливания необходимо принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания и потенциального риска побочных эффектов для ребенка.

Фертильность. Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг/кг/сутки, что почти в три раза превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека и рассчитывается, исходя из площади поверхности тела.

Способ применения и дозы

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая.

Монотерапия или комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами.

Рекомендованная начальная доза - 500 мг в сутки. Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в сыворотке крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

Максимальная рекомендованная доза – 2000 мг в сутки. Дозу препарата следует принимать 1 раз в сутки во время приема пищи вечером, увеличивая на 500 мг каждые 10-15 дней до 2000 мг. Если необходимого уровня гликемии нельзя достичь при применении Диаформина SR в максимальной дозе 2000 мг, которую принимает пациент 1 раз в сутки, дозу можно разделить на 2 приема в сутки (1 раз утром и 1 раз вечером во время приема пищи). Если необходимого уровня гликемии не достигнуто, можно применять Диаформин SR в максимальной рекомендуемой дозе 3000 мг в сутки.

Для пациентов, которые уже лечились метформином, начальная доза препарата Диаформин SR, таблеток с пролонгированным высвобождением, должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с немедленным высвобождением. Пациентам, которые получают терапию метформином в дозе выше 2000 мг в сутки, не рекомендуется переходить на терапию препаратом Диаформин SR.

В случае перехода на препарат Диаформин SR, таблетки с пролонгированным высвобождением, необходимо прекратить прием другого противодиабетического препарата для перорального приема.

Комбинированная терапия в сочетании с инсулином

Для достижения лучшего контроля за уровнем глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза Диаформина SR составляет 500 мг в сутки во время приема пищи вечером, тогда как дозу инсулина необходимо подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Метформин можно применять пациентам с умеренной почечной недостаточностью, стадия IIIa (клиренс креатинина 45 - 59 мл/мин или СКФ 45 - 59 мл/мин/1,73 м²) только в случае отсутствия других условий, которые могут повысить риск развития лактацидоза, с последующей коррекцией дозы: начальная доза составляет 500 мг или 750 мг метформина гидрохлорида 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек (каждые 3 - 6 месяцев).

Если клиренс креатинина или СКФ снижается до < 45 мл/мин или 45 мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ соответственно, необходимо немедленно прекратить применение метформина.

Дети

Препарат не применять детям, поскольку нет клинических данных относительно этой возрастной группы пациентов.

Передозировка

При применении препарата в дозе 85 г развития гипогликемии не наблюдалось, однако наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут привести к возникновению лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием.

В случае развития лактоацидоза лечение Диаформин[®] SR необходимо прекратить и срочно госпитализировать больного. Самым эффективным мероприятием для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Побочные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями, особенно в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы, как правило, проходят самостоятельно.

Метаболические нарушения и нарушения со стороны питания: лактоацидоз (см. раздел «Особенности применения»). При длительном применении препарата у пациентов с мегалобластной анемией может снижаться всасывание витамина B12, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови.

Со стороны нервной системы: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти побочные явления возникают в начале лечения и, как правило, спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительного тракта рекомендуется медленное увеличение дозы препарата.

Со стороны гепатобилиарной системы: нарушение показателей функции печени или гепатиты, которые полностью исчезают после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожные аллергические реакции, включая эритему, зуд, крапивницу.

Срок годности

3 года.

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

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

Категория отпуска

Производитель

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).