

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Джанкорозова М. К. _____
«_16_»_ноября_2018г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ДИАФОРМИН (DIAFORMIN®)

Торговое название

ДИАФОРМИН
(DIAFORMIN®)

Международное непатентованное название

Метформин

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: 1000 мг метформина гидрохлорида;

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, повидон К-30, магния стеарат.

Пленочная оболочка Opatry II 85F19250 Clear: полиэтиленгликоль, полисорбат 80, спирт поливиниловый, тальк.

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Описание

Таблетки по 1000 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета, продолговатой формы с двояковыпуклой поверхностью, с риской.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства, применяемые при диабете. Средства, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Бигуаниды. Метформин
Код АТХ А10ВА02.

Фармакологические свойства

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 оказывает 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 захвата и утилизации периферической глюкозы;

– задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

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

Независимо от своего действия на гликемию, метформин положительно влияет на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Во время применения метформина масса тела пациентов оставалась стабильной или умеренно снижалась.

Фармакокинетика.

Всасывание. После перорального приема метформина время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составляет приблизительно 2,5 часа. Абсолютная биодоступность составляет около 50-60 %. После перорального применения фракция, которая не всасывается и выводится с калом, составляет 20-30 %.

После перорального применения абсорбция метформина насыщенная 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 (C_{max}) не превышали 5 мкг/мл даже при применении максимальных доз.

При одновременном приеме пищи абсорбция метформина снижается и замедляется.

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 (V_d) колеблется в диапазоне 63-276 л.

Метаболизм. Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов у человека не выявлено.

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 нарушенной функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина и поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 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.

Для уменьшения осложнений диабета у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела как препарат первой линии после неэффективной диетотерапии.

Противопоказания

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

- почечная недостаточность умеренной (стадия Шв) и тяжелой степени или нарушения 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.

Способ применения и дозы

Взрослые.

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 в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в сыворотке крови.

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

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

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

В случае перехода с другого противодиабетического препарата необходимо прекратить прием этого средства и назначать Диаформин, как указано выше.

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 препарата Диаформин 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Дети.

Монотерапия или комбинированная терапия совместно с инсулином.

Препарат Диаформин применяют детям старше 10 лет. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг препарата Диаформин 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Через 10-15 дней 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 составляет 2000 мг в сутки, разделенная на 2-3 приема.

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

Пациенты с почечной недостаточностью. Диаформин можно применять пациентам с умеренной почечной недостаточностью, стадия Шв (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 лактоацидоза, с последующим корригированием дозы: начальная доза составляет 500 мг или 850 мг 1 раз в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки, распределенная на 2 приема. Следует проводить тщательный мониторинг функции почек каждые 3-6 месяцев.

Если клиренс креатинина или СКФ снижается до 45 мл/мин или 45-59 мл/мин/1,73 м²,

необходимо немедленно прекратить применение Диаформина.

Дети.

Препарат Диаформин можно применять детям старше 10 лет.

Побочные реакции

Обмен веществ: лактоацидоз.

При длительном применении препарата может снижаться всасывание витамина В₁₂, что сопровождается снижением его уровня в сыворотке крови. Рекомендуется учитывать такую возможную причину гиповитаминоза В₁₂, если у пациента присутствует мегалобластная анемия.

Со стороны нервной системы: нарушения вкуса.

Со стороны пищеварительного тракта: расстройства со стороны пищеварительного тракта, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще эти побочные явления возникают в начале лечения и в большинстве случаев спонтанно исчезают. Для предупреждения возникновения побочных явлений со стороны пищеварительного тракта рекомендуется медленное увеличение дозировки и применение препарата в 2-3 приема во время или после приема пищи.

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

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

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 следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих спирт.

Йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Внутривенное применение йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ может привести к почечной недостаточности и, как следствие, к кумуляции метформина и повышению риска развития лактоацидоза.

Пациентам со СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применение 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, которые оказывают 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 под контролем уровня гликемии.

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

Особые указания

Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением (высокий уровень летальности при отсутствии неотложного лечения), которое может возникнуть как результат кумуляции метформина. Зарегистрированы случаи возникновения лактоацидоза у пациентов, больных 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 средствами (НПВС). В случае возникновения указанных обострений необходимо временно прекратить применение метформина.

Следует учитывать другие факторы риска возникновения 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 мышечных судорог, нарушений пищеварения, боли в животе и тяжелой астении. Пациентам следует немедленно сообщить врачу о возникновении таких реакций, особенно если ранее пациенты хорошо переносили применение метформина. В таких случаях необходимо временно прекратить применение метформина до выяснения ситуации. Терапию метформинном 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 симптомов лактоацидоза.

Почечная недостаточность. Поскольку метформин выводится почками, перед началом и регулярно во время лечения препаратом Диаформин 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 средствами. В таких случаях также рекомендуется проверять функцию почек перед началом лечения метформинном.

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. Внутривенное применение рентгеноконтрастных средств для радиологических исследований может вызвать почечную недостаточность и, как следствие, привести к кумуляции метформина и к

повышению риска развития лактоацидоза. Пациентам с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования и не возобновлять ранее чем через 48 часов после исследования и 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 и 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 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.

Дети. До начала лечения метформином должен быть подтвержден диагноз сахарного диабета 2 типа. По результатам клинических исследований на протяжении 1 года не выявлено влияния метформина на рост и половое созревание у детей. Однако нет данных относительно действия метформина на рост и половое созревание при длительном применении Диаформина, поэтому рекомендовано внимательное наблюдение за этими параметрами у детей, которые лечатся метформином, особенно в период полового созревания.

Дети с 10 до 12 лет. По результатам клинических исследований эффективность и безопасность у данной группы пациентов не отличалась от таковой у детей старшего возраста. Препарат следует назначать с особой осторожностью детям с 10 до 12 лет.

Другие меры предосторожности. Пациентам необходимо придерживаться диеты, равномерного приема 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 быть осторожным при одновременном применении Диаформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например производными сульфонилмочевины или меглитинидом) возможно усиление гипогликемического действия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Неконтролируемый диабет в период беременности (гестационный или постоянный) увеличивает риск развития врожденных аномалий и перинатальной летальности. Существуют ограниченные данные применения метформина беременными женщинами, которые не указывают на повышенный риск врожденных аномалий. Доклинические исследования не выявили негативного влияния на беременность, развитие эмбриона и плода, роды и послеродовое развитие. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности для лечения диабета рекомендуется применять не метформин, а инсулин для поддержания уровня глюкозы, максимально приближенного к нормальному, для уменьшения риска развития пороков плода.

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

препаратом Диаформин. 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 дозах 600 мг/кг в сутки, которые почти в 3 раза превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека из расчета на площадь поверхности тела.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Диаформин не влияет на скорость реакций 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 или меглитиниды) из-за риска развития гипогликемии.

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 вызывать возникновение лактоацидоза. Лактоацидоз является неотложным состоянием и его следует лечить в стационаре. Наиболее эффективным методом для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Срок годности

2 года.

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

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 1000мг. По 10 таблеток в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 3 или 6 блистеров в картонной пачке.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

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