МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000636- 200417
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Диаформин® ОД

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Диаформин®ОД

Международное непатентованное наименование: Метформин

Лекарственная форма: таблетки пролонгированного действия

Состав

1 таблетка содержит:

Действующее вещество: метформина гидрохлорид – 500 мг

Вспомогательные вещества:

целлюлоза микрокристаллическая – 245 мг; кармеллоза натрия – 150 мг; гипромеллоза – 100 мг; магния стеарат – 5 мг.

Описание

Двояковыпуклые таблетки каплевидной формы от белого до почти белого цвета с гравировкой «500» на одной стороне и гладкие на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство для перорального применения группы бигуанидов.

Код АТХ: A10BA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Метформин – бигуанид с гипогликемическим действием, снижающий как базальную, так и постпрандиальную концентрацию глюкозы в плазме крови. Не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемию. Повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками. Снижает выработку глюкозы печенью за счёт ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза. Задерживает всасывания глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Увеличивает транспортную ёмкость всех типов мембранных переносчиков глюкозы. На фоне приёма метформина масса тела пациента либо остаётся стабильной, либо умеренно снижается.

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приёма таблетки пролонгированного действия, всасывание метформина замедленно по сравнению с таблеткой с обычным высвобождением метформина. Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) составляет 7 часов. В то же время T_{Cmax} для таблетки с обычным высвобождением составляет 2,5 часа.

В равновесном состоянии, идентичном равновесному состоянию метформина с обычным высвобождением, максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) не увеличивается пропорционально дозе. После однократного приёма внутрь 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) аналогична наблюдаемой после приёма 1000 мг метформина в форме таблеток с обычным профилем высвобождения два раза в сутки.

Внутрииндивидуальная вариабельность C_{max} и AUC после приёма метформина в форме таблеток пролонгированного действия, аналогична наблюдаемой после приёма метформина в форме таблеток с обычным высвобождением.

Всасывание метформина при приёме таблеток пролонгированного действия не зависит от приёма пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приёме до 2000 мг метформина в форме таблеток пролонгированного действия.

Распределение

Связь с белками плазмы незначительна. Метформин частично связывается с эритроцитами. C_{max} в крови ниже C_{max} в плазме, и достигается примерно через такое же время. При обычных терапевтических дозах кумуляции метформина в плазме не наблюдается, за исключением случаев нарушения функции почек. Средний объём распределения (V_d) колеблется в диапазоне 63 – 276 л.

Метаболизм

Метаболитов у человека не обнаружено.

Выведение

Метформин выводится в неизменённом виде почками.

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин., что указывает на то, что метформин выводится за счёт клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема период полувыведения составляет около 6,5 часов.

При нарушенной функции почек клиренс метформина снижается пропорционально клиренсу креатинина, увеличивается период полувыведения, что может приводить к увеличению концентрации метформина в плазме крови.

Показания к применению

Сахарный диабет 2 типа у взрослых (особенно у пациентов с ожирением), при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок в качестве монотерапии или в

сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
- диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
- почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин.);
- острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжёлой диарее, многократных приступах рвоты), тяжёлые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок;
- клинически выраженные проявления острых и хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
- обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»);
- печёночная недостаточность, нарушение функции печени;
- хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
- беременность;
- лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе);
- применение в течение не менее 48 часов до и в течение 48 часов после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут.);
- детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению.

С осторожностью

Применять препарат:

- у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжёлую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза.
- у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45 – 59 мл/мин.);
- в период грудного вскармливания.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приёма метформина, препарат должен быть отменен, и назначена инсулинотерапия. Пациентка должна информировать врача о наступлении беременности на фоне приёма препарата метформина.

Так как данных по проникновению метформина в грудное молоко нет, то данный препарат противопоказан при грудном вскармливании.

При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Диаформин® ОД в форме таблеток пролонгированного действия 500 мг принимают внутрь. Таблетки проглатывают, не разжёвывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина.

Доза препарата Диаформин® ОД в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.

Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими гипогликемическими средствами.

Для пациентов, не принимающих метформин, рекомендуемой начальной дозой препарата Диаформин® ОД является 500 мг один раз в сутки во время ужина.

В зависимости от концентрации глюкозы в плазме крови, через каждые 10 – 15 дней возможно медленное увеличение дозы (на 500 мг) до максимальной суточной дозы (2000 мг). Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Для пациентов, уже получающих лечение метформином, начальная доза препарата Диаформин® ОД должна быть эквивалентна суточной дозе таблеток с обычным высвобождением.

Пациентам, принимающим метформин в форме таблеток с обычным высвобождением активного ингредиента в дозе, превышающей 2000 мг, не рекомендован переход на Диаформин® ОД.

В случае планирования перехода с другого гипогликемического средства, необходимо прекратить приём другого средства и начать приём препарата Диаформин® ОД в дозе, указанной выше.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшего контроля содержания глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата

Диаформин® ОД составляет 1 таблетку 500 мг один раз в сутки во время ужина, в то время как дозу инсулина подбирают на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.

Суточная доза

Максимальная рекомендованная доза препарата Диаформин® ОД – 4 таблетки 500 мг в сутки (2000 мг). Если при приёме максимальной рекомендованной дозы 1 раз в день во время ужина не удаётся достичь адекватного контроля гликемии, тогда максимальная доза может быть разделена на 2 приёма: 2 таблетки 500 мг – во время завтрака и 2 таблетки 500 мг – во время ужина.

Если адекватный контроль гликемии не достигается при приёме 2000 мг препарата Диаформин® ОД, возможен переход на метформин с обычным высвобождением активного ингредиента, с максимальной суточной дозой 3000 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью

Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 45 – 59 мл/мин.) только в случае отсутствия состояний, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Начальная доза составляет 500 мг в сутки. Максимальная доза составляет 1000 мг в сутки. Функция почек должна тщательно контролироваться каждые 3 – 6 месяцев.

Если клиренс креатинина ниже 45 мл/мин., приём препарата должен быть немедленно прекращён.

Пациенты пожилого возраста

Из-за возможного снижения функции почек дозу метформина корректируют на основании оценки функции почек, которую необходимо проводить регулярно, не менее 2 раз в год.

Продолжительность курса лечения

Диаформин® ОД следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу.

Пропуск дозы

В случае пропуска приёма очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата.

Дети

Препарат Диаформин® ОД не следует применять у детей и подростков из-за отсутствия данных по применению.

Побочное действие

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

Очень частые: >1/10

Частые: > 1/100, < 1/10

Нечастые: > 1/1000, < 1/100

Редкие: > 1/10 000, < 1/1000

Очень редкие: < 1/10 000

Единичные: не могут оцениваться при имеющихся данных.

Побочное действие представлено в порядке снижения значимости:

Нервная система:

Часто: нарушение вкуса (металлический привкус во рту).

Желудочно-кишечные нарушения:

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита.

Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время или после приёма пищи, разделив суточную дозу на 2 приёма в день. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. При длительном сохранении симптомов следует прекратить приём препарата и обратиться за консультацией к врачу.

Кожа и подкожная клетчатка:

Очень редко: кожные реакции такие, как эритема, зуд, крапивница.

Нарушения обмена веществ:

Очень редко: лактоацидоз (См. «Особые указания»).

Гепато-билиарные расстройства:

Имеются единичные сообщения о нарушении показателей функции печени или развитии гепатита; после отмены метформина нежелательные явления полностью исчезают. Если диспептические симптомы не исчезают, лечение метформином следует прекратить.

Прочие: У пациентов, получавших лечение метформином длительное время, может наблюдаться снижение всасывания витамина B_{12}, сопровождавшееся снижением его концентрации в сыворотке крови. При обнаружении мегалобластной анемии необходимо учитывать возможность такой этиологии.

Передозировка

Симптомы: При применении метформина в дозе 85 г (в 42,5 раз превышающей максимальную суточную дозу) развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Ранними симптомами лактоацидоза являются тошнота, рвота, диарея, снижение температуры тела, боли в животе, боли в мышцах, в дальнейшем может отмечаться учащение дыхания, головокружение, нарушение сознания и развитие комы.

Лечение: в случае появления признаков лактоацидоза лечение препаратом необходимо немедленно прекратить, пациента срочно госпитализировать и, определив концентрацию лактата, уточнить диагноз. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ. Проводят также симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Противопоказанные комбинации

Йодсодержащие рентгеноконтрастные средства: на фоне функциональной почечной недостаточности у пациентов сахарным диабетом радиологическое исследование с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств может вызывать развитие лактоацидоза. Лечение препаратом Диаформин® ОД необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 часов до или на время рентгенологического исследования с применением йодосодержащих рентгеноконтрастных средств и возобновлять не ранее 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной.

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь: при острой алкогольной интоксикации увеличивается риск развития лактоацидоза, особенно в случае:

- недостаточного питания, соблюдения низкокалорийной диеты;
- печёночной недостаточности.

Во время приёма препарата следует избегать приёма алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол.

Комбинации, требующие особой осторожности

Даназол: не рекомендуется одновременный приём даназола во избежание гипергликемического действия последнего. При необходимости лечения даназолом и после прекращения приёма последнего требуется коррекция дозы метформина под контролем содержания глюкозы.

Хлорпромазин: при приёме в больших дозах (100 мг в день) повышает гликемию, снижая высвобождение инсулина. При лечении нейролептиками и после прекращения приёма последних, требуется коррекция дозы препарата под контролем гликемии.

Глюкокортикостероиды (ГКС): системного и местного действия снижают толерантность к глюкозе, повышают гликемию, иногда вызывая кетоз. При лечении ГКС, и после прекращения приёма последних, требуется коррекция дозы метформина под контролем гликемии.

Диуретики: одновременный приём «петлевых» диуретиков может привести к развитию

лактоацидоза из-за возможной функциональной почечной недостаточности. Не следует назначать метформин, если клиренс креатинина ниже 60 мл/мин.

Назначаемые в виде инъекций бета2-адреномиметики: повышают гликемию вследствие стимуляции бета2-адренорецепторов. В этом случае необходим контроль гликемии. При необходимости рекомендуется назначение инсулина.

При одновременном применении вышеперечисленных лекарственных средств может потребоваться более частый контроль содержания глюкозы в крови, особенно в начале лечения. При необходимости доза метформина может быть скорректирована в процессе лечения и после его прекращения.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и другие антигипертензивные лекарственные средства могут снижать содержание глюкозы в крови. При необходимости следует скорректировать дозу метформина.

При одновременном применении метформина с ***производными сульфонилмочевины, инсулином, акарбозой, салицилатами*** возможно усиление гипогликемического действия.

«Петлевые» диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) повышают риск снижения функции почек. В этом случае необходимо соблюдать осторожность при применении метформина.

Нифедипин: повышает абсорбцию и C_{max} метформина.

Катионные лекарственные средства: (амилорид, дигоксин, морфин, прокаинамид, хинидин, хинин, ранитидин, триамтерен, триметоприм и ванкомицин), секретирующиеся в почечных канальцах, конкурируют за канальцевые транспортные системы.

Особые указания

Лактоацидоз

Лактоацидоз является редким, но серьёзным осложнением (высокая смертность при отсутствии неотложного лечения) осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза у пациентов, при приёме метформина возникали в основном у пациентов сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. Следует учитывать и другие сопряженные факторы риска, такие как декомпенсированный сахарный диабет, кетоз, продолжительное голодание, алкоголизм, печёночная недостаточность и любое состояние, связанное с выраженной гипоксией. Это может помочь снизить частоту случаев возникновения лактоацидоза.

Следует учитывать риск развития лактоацидоза при появлении неспецифических признаков, таких как мышечные боли, судороги, сопровождающиеся диспепсическими расстройствами, болью в животе, и выраженной астенией.

Лактоацидоз характеризуется сильным недомоганием с общей слабостью, ацидотической

одышкой, рвотой, болью в животе, мышечными судорогами и гипотермией с последующей комой. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение pH крови (менее 7,25), содержание лактата в плазме крови свыше 5 ммоль/л, повышенный анионный промежуток и отношение лактат/пируват. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить приём препарата и немедленно обратиться к врачу.

Хирургические операции

Применение метформина должно быть прекращено за 48 часов до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 часов после, при условии, что в ходе обследования функция почек была признана нормальной.

Функция почек

Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, и 2 – 4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.

В случае клиренса креатинина менее 45 мл/мин. применение препарата противопоказано.

Следует проявлять особую осторожность при возможном нарушении функций почек у пожилых пациентов, при одновременном применении гипотензивных лекарственных средств, диуретиков или нестероидных противовоспалительных препаратов.

Сердечная недостаточность

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью следует регулярно проводить мониторинг сердечной функции и функции почек во время приёма метформина. Приём метформина при острой сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности с нестабильными показателями гемодинамики противопоказан.

Другие меры предосторожности

- Пациентам рекомендуется продолжать соблюдать диету с равномерным потреблением углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела рекомендуется продолжать соблюдать гипокалорийную диету (но не менее 1000 ккал/сут). Также пациентам следует регулярно делать физические упражнения.
- Пациенты должны информировать врача о каком-либо проводимом лечении и любых инфекционных заболеваниях, таких как простуда, инфекции дыхательных путей или инфекции мочевыводящих путей.
- Рекомендуется регулярно проводить стандартные лабораторные анализы для контроля сахарного диабета.
- Метформин при монотерапии не вызывает гипогликемию, однако рекомендуется

проявлять осторожность при его применении в комбинации с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или репаглинидом и др.). Симптомами гипогликемии являются слабость, головная боль, головокружение, повышенное потоотделение, учащённое сердцебиение, нарушение зрения или нарушение концентрации внимания.

- Необходимо предупредить пациента, что неактивные компоненты препарата Диаформин® ОД могут выделяться в неизменном виде через кишечник, что не влияет на терапевтическую активность препарата.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами

Монотерапия препаратом Диаформин® ОД не вызывает гипогликемии, поэтому не влияет на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами.

При применении Диаформина® ОД с другими гипогликемическими средствами (производными сульфонилмочевины, инсулином и т.д.) возможно развитие гипогликемических состояний, при которых ухудшается способность к управлению автотранспортом и занятием другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций.

Форма выпуска:

Таблетки пролонгированного действия 500 мг.

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из ПВХ/ПВДХ/Al; 3, 6 или 9 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

Хранить в сухом месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Сан Хауз. Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй. Горегаон (Ист). Мумбаи – 400063, Махараштра. Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Sun House, Plot No. 201 B/1. Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India.

Производитель

Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед, В-2, Мадкай Индастриал Эстейт, Мадкай, Понда, Гоа 403 404, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Limited., B-2, Madkai Industrial Estate, Madkai, Ponda, Goa 403 404, India.

Наряду с фирмой-производителем, вторичное упаковывание может производиться также фирмой-упаковщиком:

ООО «Изварино Фарма», Россия.

142750. г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ. стр. 1.

Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд. по адресу: 129223. г. Москва, проспект Мира, дом. 119. строение 537/2.

Тел.: (495)234-56-11/15, факс: (495)234-56-19.



Руководитель отдела регистрации ЛС Л. С. Туниева

Исполнитель:

Специалист отдела регистрации ЛС А. Г. Сафронов