

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ДИАФОРМИН®SR

Препаратнинг савдо номи: Диаформин® SR

Таъсир этувчи модда (ХПН): метформин

Дори шакли: таъсири узайтирилган таблеткалар

Таркиби:

1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: метформин гидрохлориди (100% куруқ моддага қайта ҳисоблаганда) - 1000 мг;

ёрдамчи моддалар: гипромеллоза, натрий кармелоза, магний стеарати.

Таърифи: оқ рангли ёки деярли оқ рангли, овал шакли, икки томонлама қавариқ юзали, рискали таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Овқат ҳазм қилиш йўллари ва моддалар алмашинуви. Қандли диабетни даволаш учун препаратлар. Гипогликемик воситалар, инсулиндан ташқари. Бигуанидлар. Метформин.

АТХ коди: A10BA02

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Метформин – антигипергликемик самарага эга бўлган бигуаниддир. Қон плазмасида глюкозанинг ҳам дастлабки даражасини, ҳам овқат қабул қилингандан кейинги даражасини пасайтиради. Инсулин секрециясини рағбатлантирмайди ва ушбу механизм орқали гипогликемик таъсири келтириб чиқармайди.

Метформин қуйидаги бир неча механизмлар ёрдамида антигипергликемик самара намоён қилади:

- Жигарда глюкозани ишлаб чиқарилишини пасайтиради;
- Қисман инсулиннинг таъсирини кучайиши ҳисобига периферик глюкозани қамраб олиниши ва утилизацияни енгиллаштиради;
- Ичакда глюкоза алмашинувини ўзгартиради: қон оқимидан сўрилиши ошади, овқатдан сўрилиши эса пасаяди. Ичак билан боғлиқ қўшимча механизмлар глюкогонсимон пептид-1 (ГПП-1) ажралиб чиқишини ошишини ва ўт кислоталарини қайта сўрилишини пасайишини ўз ичига олади. Метформин ичак микробиомини ўзгартиради;
- Гиперлипидемияси бўлган пациентларда липид профилини яхшилаши мумкин.

Клиник тадқиқотлар жараёнида метформинни қўллаганда пациентларнинг тана вазни барқарор бўлиб қолган ёки ўртача даражада пасайган.

Метформин аденозинмонофосфатпротеинкиназа (АМРК) фаоллаштирувчиси бўлиб ҳисобланади ва глюкозани мембрана ўтказувчиларининг (GLUT) барча типларининг транспорт қобилятини оширади.

Фармакодинамик самаралар.

Клиник тадқиқотлар метформиннинг асосий таъсири гипогликемик таъсиридан ташқари тана вазнини барқарорлаштириши ёки аҳамиятсиз камайтирилишини кўрсатди.

Қонда глюкоза даражасига ўзининг таъсиридан ташқари, метформиннинг ажралиб чиқиши секин бўлган таблеткаси липидлар метаболизмига ижобий самарасини намоён қилади. Ушбу самара назорат қилинган ўрта ёки узоқ муддатли клиник тадқиқотларда терапевтик дозаларни қўллашда тасдиқланган: ажралиб чиқиши секин бўлган метформин таблеткалари умумий холестерин, паст зичликдаги липопротеин ва триглицеридларнинг даражасини камайтиради. Бундай самара таъсири узайтирилган таблеткани қўллашда кузатилмаган,

эҳтимол бу препаратни кечкурун қабул қилиш билан боғлиқдир. Шу сабабли триглицеридларнинг миқдорини ошириш кузатилиши мумкин.

Клиник самарадорлиги.

Қандли диабетнинг 2 типи хавфини камайтириш ёки бошланишини кечиктириш.

Катталарда диабетнинг олдини олиш дастури (DPP) қандли диабетнинг 2 типи ривожланишини олдини олиш ёки кечиктириш учун фаол турмуш тарзини жорий этиш ёки метформинни қўллаш самарадорлигини баҳолаган кўп марказли рандомизация қилинган назоратланган клиник тадқиқот эди. Киритиш мезонлари ёши ≥ 25 ёш, тана вазни индекси (ТВИ) ≥ 24 кг/м² (≥ 22 кг/м² Осиёдан келиб чиққан Америкаликлар учун) ва глюкозага толерантликни бузилиши (ГТБ) плус наҳорга оч қоринга глюкозанинг даражаси 95–125 мг/дл (ёки америкалик индейцлар учун ≤ 125 мг/дл) бўлган. Пациентларга фаол турмуш тарзи буюрилган, 850 мг метформинни суткада 2 марта плус ҳаёт тарзини стандарт ўзгаришлари, ёки плацебо плус ҳаёт тарзини стандарт ўзгаришлари буюрилган.

DPP иштирокчилари (2,8 йил учун $n=3,234$) ўртача натижа кўрсаткичи қуйидагича бўлган: ёши $50,6 \pm 10,7$ йил, оч қоринга қон плазмасида глюкоза даражаси $106,5 \pm 8,3$ мг/дл, глюкозани $164,6 \pm 17,0$ мг/дл ва ТВИ $34,0 \pm 6,7$ кг/м² дозада перорал қабул қилгандан кейин 2 соатдан сўнг глюкозанинг қон плазмасидаги даражаси. Фаол турмуш тарзини метформинни қабул қилиш билан биргаликда олиб бориш плацебога нисбатан қандли диабетни ривожланиши хавфини аҳамиятли камайтириш қобилиятига эга, мувофиқ 58% (95% ИИ 48–66%) ва 31% (95% ИИ 17–43%) келади.

Фаол турмуш тарзини ўзгартириш афзалликлари кекса ёшдаги пациентларда метформинни қўллаш билан солиштирганда юқори бўлган. Метформин билан даволанишда энг кўп фойдани ТВИ ≥ 35 кг/м² бўлган 45 ёшдаги пациентларда кузатилган, бунда уларнинг 2 соатдан сўнг глюкозанинг захира даражаси 9,6–11,0 ммоль/л ни, захира даражаси $HbA1c \geq 6,0\%$ бўлган, ёки гестацион диабети бўлган пациентларда кузатилган. Қандли диабетни ривожланишини бартараф этиш учун DPP иштирокчилари - 3 йил давомида пациентлар гуруҳида- 6,9 пациентлар фаол ҳаёт тарзи гуруҳида бўлган ва 13,9 – метформин билан даволаш гуруҳида бўлганлар. Қандли диабетни пайдо бўлишининг кумулятив тез-тезлигига эришиш нуктаси 50% га тенг бўлган, плацебога нисбатан метформин билан даволаниш гуруҳида тахминан 3 йилга кечиккан.

Қандли диабетни олдини олиш дастурининг натижаларини баҳолаш тадқиқотлари (DPPOS) — бу кейинчалик узоқ муддат кузатув учун DPP ни 87% иштирокчи пациентларини ўз ичига олган узоқ муддатли кузатишдир.

DPPOS ($n=2776$) иштирокчилари ўртасида қандли диабетни пайдо бўлишинининг кумулятив тез-тезлиги 15-йилда плацебо гуруҳида 62 %, метформин гуруҳида 56% ва фаол турмуш тарзини олиб борган гуруҳда 55% ташкил қилган. Умумий коэффициентлар плацебо, метформин ва фаол турмуш тарзи гуруҳи ўртасида 100 пациент-ёш мувофиқ равишда 7,0, 5,7 ва 5,2 ни ташкил қилган. Плацебо гуруҳига нисбатан метформин гуруҳида қандли диабетнинг ривожланиш хавфи 18% га пасайган (хавф коэффициенти (ХК) 0,82, 95% ИИ 0,72–0,93; $p=0,001$) ва соғлом турмуш тарзи гуруҳида 27 % га (ХК 0,73, 95 % ИИ 0,65–0,83; $p < 0,0001$) пасайган. Нефропатия, ретинопатия ва нейропатиянинг гуруҳлари ўртасида йиғинди микроциркулятор якуний нуктасида натижалар фарқ қилмаган, бироқ DPP/DPPOS давомида қандли диабет ривожланган иштирокчилар учун ушбу патология пайдо бўлган гуруҳга нисбатан микротомирли асоратларнинг тарқалиши 28% га паст бўлган (хавф коэффициенти 0,72, 95 % ИИ 0,63–0,83; $p < 0,0001$). НТГ ва/ёки оч қоринга гликемиянинг бузилиши ва/ёки $HbA1c$ даражасини ошириш кузатилган пациентларда метформинни микротомирли асоратларга таъсири бўйича солиштирилган ҳеч қандай маълумотлар йўқ.

Маълумотлардан олинган диабетнинг 2 типи хавф омилларига қуйидагилар кириди: монголоид ёки негроид irqига мансублик, 40 дан катта ёш, дислипидемия, гипертензия, семириш ёки тана вазнини юқори бўлиши, ёши, оилавий анамнези (авлодида қандли

диабети бўлган оилавий қариндошликнинг 1 даражаси), анамнезида гестацион қандли ва поликистоз тухумдонлар синдроми (ПКТС).

Қандли диабетнинг 2 типини даволаш.

Проспектив рандомизация қилинган (UKPDS) тадқиқотларда тана вазни юқори бўлган, тез ажралиб чиқадиган метформин гидрохлоридини қабул қилган, қандли диабетнинг 2 типи бўлган беморларда қонда глюкоза даражасини чуқур тадқиқотларида даволашнинг биринчи қатори каби пархез ҳаққоний бўлмаган. Тахлил тадқиқотлари натижалари қуйидагиларни кўрсатди:

- метформин гидрохлориди гуруҳида пархездаги пациентлар гуруҳига (43,3 ҳолат/1000 пациент-ёш) нисбатан қандли диабет билан боғлиқ бўлган ҳар қандай асоратни мутлоқ хавфини аҳамиятли камайиши (29,8 ҳолат/1000 пациент-ёш) $p=0,0023$, ва сульфонилмочевина билан мажмуавий даволаш ва инсулин билан монотерапия гуруҳи (40,1 ҳолат/1000 пациент-ёш), $p=0,0034$.
- қандли диабет туфайли ўлимнинг мутлоқ хавфини аҳамиятли пасайиши: метформин гидрохлориди — 7,5 ҳолат/1000 пациент-ёш, фақат пархез — 12,7 ҳолат/1000 пациент-ёш, $p=0,017$;
- умумий ўлимни мутлоқ хавфини аҳамиятли камайиши: метформин гидрохлориди гуруҳида — пархездаги пациентлар гуруҳи ва сульфонилмочевина билан мажмуавий даволаш 13,5 ҳолат/1000 пациент-ёш 20,6 ҳолат/1000 пациент-ёш ($p=0,011$) га нисбатан, ва инсулин билан монотерапияда 18,9 ҳолат/1000 пациент-ёш ($p=0,021$);
- миокард инфарктининг мутлоқ хавфини аҳамиятли камайиши: метформин гидрохлориди — 11 ҳолат/1000 пациент-ёш, фақат пархез — 18 ҳолат/1000 пациент-ёш ($p=0,01$).

Сульфонилмочевина билан биргаликда даволашнинг иккинчи қатори сифатида қўлланиладиган метформин гидрохлориди учун клиник натижалар учун афзалликлар аниқланмаган.

Қандли диабетнинг 1 типига метформин гидрохлориди ва инсулиннинг мажмуаси алоҳида пациентларда қўлланилган, бироқ ушбу мажмуанинг клиник афзалликлари қонунан исботланмаган.

Фармакокинетикаси

Сўрилиши

Ажралиб чиқиши узайтирилган метформин таблеткаларини перорал қабул қилгандан кейин метформинни сўрилиши, тез ажралиб чиқадиган метформин таблеткалари билан солиштирганда аҳамиятли секинлашади. Максимал концентрацияга (T_{max}) эришиш вақти 7 соатни (тез ажралиб чиқадиган метформин таблеткалари учун T_{max} 2,5 соатни ташкил қилади).

Овқатни қабул қилгандан сўнг ва оч қоринга пациентлар томонидан ажралиб чиқиши узайтирилган 1000 мг метформин таблеткаларини ичга қабул қилгандан сўнг плазмадаги максимал концентрацияси 1214 нг/мл ни ташкил қилади ва ўртача 5 соатда эришилади (4 дан 10 соатгача).

1000 мг ажралиб чиқиши узайтирилган метформиннинг максимал концентрацияси (C_{max}) ва “концентрация-вақт” фармакокинетик эгри чизиғи остидаги майдони (AUC) ҳам овқатланда, ҳам оч қоринга соғлом кўнгиллиларда 1000 мг дозада ажралиб чиқиши узайтирилган метформинга биоэквивалент.

Биоэквивалент препарат қуйидаги хусусиятларга эга.

Мувозанат ҳолатда ҳам ажралиб чиқиши узайтирилган таблеткаларни қўлаганда ҳам максимал концентрация (C_{max}) ва эгри чизиқ остидаги майдони AUC ичга юборилган дозага пропорционал ошади. Ажралиб чиқиши узайтирилган кўринишидаги 2000 мг метформин таблеткаларини бир марта ичга қабул қилгандан кейин AUC, тез ажралиб чиқадиган кўринишидаги 1000 мг метформин таблеткаларини суткада 2 марта қабул қилгандан кейин кузатиладиган AUC га ўхшаш.

Ажралиб чиқиши узайтирилган метформин гидрохлориди таблеткасини қабул қилиш ҳолатида кузатиладиган тебранишларга нисбатан ажралиб чиқиши узайтирилган метформин гидрохлориди таблеткаларини қабул қилиш ҳолатида алоҳида субъектларда $C_{\max}$ ва AUC тебранади.

Ажралиб чиқиши узайтирилган таблеткаларини оч қоринга қабул қилгандан кейин AUC 30% га пасайиши ($C_{\max}$ ва $T_{\max}$ ўзгармаган) кузатилган.

Ажралиб чиқиши узайтирилган 1000 мг метформин таблеткаларини овқатни қабул қилгандан сўнг қўллашда AUC кўрсаткичи 77% га ошиши ($C_{\max}$ 26% ошган ва $T_{\max}$ 1 соатгача ўзайган) кузатилган.

Ажралиб чиқиши узайтирилган таблеткалардан метформин сўрилиши овқатнинг таркибидан қатъий назар ўзгармайди. Ажралиб чиқиши узайтирилган таблеткалар кўринишидаги метформин 2000 мг гача кўп марта қабул қилинганда ҳам тўпланиб қолиш кузатилмайди.

Тақсимланиши

Плазма оқсиллари билан боғланиши аҳамиятсиз даражада. Метформин эритроцитларга ўтади. Қондаги максимал концентрацияси қон плазмасидаги максимал концентрациясига нисбатан паст, ва унга тахминан бир хил вақтда эришилади. Эритроцитлар, эҳтимол, иккинчи тақсимланиш камераси ҳисобланади. Ўртача тақсимланиш ҳажми (V_d) 63-276 л атрофида ўзгариб туради.

Метаболизми

Метформин сийдик билан ўзгармаган ҳолатда чиқарилади. Одамда метаболитлари аниқланмаган.

Чиқарилиши

Метформиннинг буйрак клиренси минутутига >400 млнн ташкил этади. Бу метформин калавалар филтрацияси ва найчалар секрецияси ҳисобига чиқарилишини кўрсатади. Доза перорал қабул қилинганидан сўнг ярим чиқарилиш даври тахминан 6,5 соатни ташкил этади.

Буйрак функцияси бузилганида, буйрак клиренси креатинин клиренсига мутаносиб равишда пасаяди ва шунинг учун ярим чиқарилиш даври узаяди, бу ҳолат плазмада метформин даражасини ошишига олиб келади.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари.

Буйрак етишмовчилиги.

Ўрта даражали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар ҳақида чекланган маълумотлар мавжуд, шунинг учун ушбу гуруҳ беморларида буйрак функцияси нормал бўлган пациентларга нисбатан метформиннинг тизимли экспозициясини аниқ баҳолашнинг имкони йўқ. Шунинг учун клиник самарадорлик/ўзлаштиришга қараб дозани мувофиқлаштириш зарур ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Қўлланилиши

- Тана вазни хаддан зиёд юқори бўлган ва ГТБ* ва/ёки ОҚГБ*, ва/ёки HbA1c даражаси ошган катта ёшли пациентларда қандли диабетнинг 2 типини хавфини камайиши ёки бошланишини кечикиши:

- қандли диабетнинг 2 типини яққол ривожланишини юқори хавфи (манифест) («Фармакодинамикаси» бўлимига қаранг);

- 3 ойдан 6 ойгача вақт давомида фаол турмуш тарзини модификациясига қарамасдан углеводлар алмашинуви жадаллашиб борувчи бузилишида.

Диаформин®SR препарати билан даволаниш хавфини баҳолашга, жумладан гликемия назоратини мувофиқ чоралари ва юрак-қон томир тизими томонидан юқори хавфга гувоҳликка асосланиши керак.

Метформинни қўллашни бошлаш билан параллел тарзда турмуш тарзини ўзгартиришни давом эттириш лозим, бунда пациент тиббий сабабларга кўра бундай ўзгаришларни бажариш қобилиятига эга бўлмаган беморлар бундан мустасно.

* ГТБ: глюкозага толерантликни бузилиши; ОКГБ: оч қоринга гликемияни бузилиши.

- Катталарда қандли диабетнинг 2 типини даволаш, айниқса тана вазни юқори бўлган беморларда, агар парҳез билан даволаш ва жисмоний юкламалар адекват гликемик назоратни таъминлай олмаслиги ҳолатида қўлланилади. Диаформин®SR монотерапия сифатида ёки перорал диабетга қарши бошқа воситалар билан ёки инсулин билан биргаликда қўллаш мумкин.

Қўллаш усули ва дозалари

Буйрак функцияси нормада бўлган катта ёшли пациентлар ($K_{FT} \geq 90$ мл/мин)

Қандли диабетнинг 2 типини хавфини камайтириш ёки бошланишини кечикитиш:

Метформинни 3-6 ой давомида ҳаёт тарзини ўзгартириш адекват гликемик назоратни таъминлай олмаган ҳолатдагина буюриш мумкин.

Даволашни Диаформин®SR препаратининг 500 мг дозали 1 таблеткасини суткада бир марта кечкурун овқат билан бирга қабул қилишдан бошлаш лозим.

Ўтказилган даволашнинг 10-15 кунли қонда глюкоза даражасини ўлчаш натижаларига мувофиқ дозани мувофиқлаштириш лозим (ОГТТ кўрсаткичи (орал глюкозотолерант тести) ва/ёки наҳорда қон плазмасида глюкоза даражаси ва/ёки HbA1c нормада бўлиши лозим). Дозани секин ошириш овқат ҳазм қилиш йўллари томонидан яхши ўзлаштиришни яхшилаш мумкин. Тавсия этилган максимал доза суткада 1 марта кечкурун овқат билан 2000 мг ни ташкил қилади.

Мунтазам (ҳар 3-6 ойда) гликемик статусни (ОГТТ кўрсаткичи ва/ёки наҳорда қон плазмасида глюкоза даражаси ва/ёки HbA1c нормада бўлиши лозим), ҳамда даволашни давом эттириш, ўзгартириш ёки тўхтатишнинг зарурати бўйича ҳулосани чиқариш учун назоратни ўтказиб туриш тавсия этилади.

Шунингдек, агар пациент овқатланишни ва/ёки жисмоний юкламаларни яхшилашга ўтган бўлса ёки агар пациентнинг соғлиқ ҳолати ҳаёт тарзини ўзгартириш имконини берса даволашни такрорий баҳолашни ўтказиш зарур.

Бошқа перорал гипогликемик дори воситалари билан биргаликда монотерапия ёки мажмуавий даволаш

Тавсия этилган бошланғич доза суткада - 500 мг.

Даволашлар ўтказилгандан кейин 10-15 кундан сўнг, қон зардобдаги глюкозанинг даражасини текширув натижаларига қараб, препаратнинг дозасини мувофиқлаштириш керак. Дозасини аста секин ошириш овқат ҳазм қилиш йўллари томонидан кузатиладиган нојўя таъсирларнинг пасайишига олиб келади.

Тавсия этилган максимал дозаси суткада 2000 мг ни ташкил этади.

Диаформин®SR препарати дозасини ҳар 10-15 кунда 500 мг дан 2000 мг гача ошириб, суткада 1 марта овқат қабул қилиш вақтида, кечкурун қабул қилиш керак.

Агар пациент Диаформин®SR препаратини максимал 2000 мг дозада суткада 1 марта қабул қилганда зарур бўлган гликемия даражасига эришиш мумкин бўлмаса, пациентга Диаформин®SR ни 1000 мг дозада суткада 2 маҳал овқат қабул қилиш вақтида, қабул қилинади.

Агар зарур бўлган гликемия даражасига эришилмаса, Диаформин®SR ни максимал тавсия этилган дозада суткада 3000 мг қабул қилиши мумкин.

Диаформин®SR препарати билан даволанаётган пациентларга суткада 2000 мг дозадан ошириш мумкин эмас.

Диабетга қарши бошқа воситадан Диаформин®SR препаратига ўтишда уни 500 мг дозадан бошлаш керак (перорал қўллаш учун диабетга қарши бошқа препаратни қабул қилишни тўхтатиш керак).

Метформин билан даволанаётган пациентлар учун Диаформин®SR препарати Ажралиб чиқиши узайтирилган таблеткалар, бошланғич дозаси тез ажралиб чиқадиغان таблеткалар суткалик дозасига эквивалент бўлиши керак. Суткада 2000 мг дан юқори дозада метформин билан даволанишларни қабул қилаётган пациентларга, Диаформин®SR препарати билан даволашларни қабул қилишга ўтиш тавсия этилмайди. Диаформин®SR метформин препаратини қабул қилаётган пациентлар учун мўлжалланган (ажралиб чиқиши тез ёки узайтирилган).

Диаформин®SR дозаси метформин таблеткасининг суткалик дозаси (ажралиб чиқиши тез ёки узайтирилган) кечки овқатни қабул қилиш вақтида мувофиқ 2000 мг дозага эквивалент бўлиши керак.

Инсулин билан биргаликда мажмуада даволаш

Қонда глюкозанинг даражасини яхши назорат қилишга эришиш учун метформин ва инсулинни мажмуавий даволаш кўринишида қўллаш мумкин. Одатда Диаформин®SR препаратининг бошланғич дозаси суткада 500 мг ни ташкил этиб, овқат қабул қилиш вақтида, кечкурун қабул қилинади, айни вақтда инсулиннинг дозаси қондаги глюкоза даражасини текширув натижаларига қараб танланади.

Метформин ва инсулинни мажмуавий даволанишни қабул қилган беморлар учун Диаформин®SR нинг дозаси кечкурун овқатни қабул қилиш вақтида мувофиқ максимал 2000 мг метформин таблетка дозаси билан эквивалент бўлиши керак, бунда инсулиннинг дозаси қонда глюкоза даражасини ўлчаш асосида бошқарилади.

Кекса ёшдаги пациентларда буйрак функцияси сусайиши мумкин, шунинг учун метформиннинг дозасини буйрак функциясини баҳолаш асосида танлаш керак, баҳолашни доимий равишда ўтказиш керак ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Қандли диабетнинг 2 типи хавфини камайиши ёки бошланишини кечикишини хавфини камайтириш афзалликлари 75 ёшдан ошган беморларда аниқланган («Фармакодинамикаси» бўлимига қаранг), шунинг учун бундай беморларга метформинни буюриш тавсия этилмайди ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Буйрак етишмовчилиги

Метформин сақловчи дори воситалари билан даволанишни бошлашдан аввал ва даволаш тугаганидан сўнг камида ҳар йили КФТ ни баҳолаш лозим. Буйрак етишмовчилигининг кейинчалик жадаллашиб боришининг юқори хавфи бўлган беморларда ва кекса ёшдаги беморларда буйрак функциясини синчков назоратини иложи борица тез-тез, масалан ҳар 3-6 ойда ўтказиб туриш тавсия этилади.

КФТ (мл/мин)	Умумий максимал доза	Қўшимча тавсиялар
60-89	2000 мг	Буйрак функциясини пасайиши ҳолатида дозани камайтиришни қайта кўриб чиқиш тавсия этилади.
45-59	2000 мг	Метформин билан даволашни бошлашдан аввал лактоацидоз ривожланишини ошириши мумкин бўлган омилларни таҳлил қилиш лозим («Махсус кўрсатмалар» бўлимига қаранг). Бошланғич доза максимал дозанинг ярмидан ошмаслиги керак.
30-44	1000 мг	
<30	-	Метформинни қўллаш мумкин эмас

Болалар.

Препаратни болалар қабул қилиши мумкин эмас, чунки ушбу гуруҳ пациентлар бўйича клиник маълумотлар йўқ.

Ножўя таъсирлари

Постмаркетинг ва назорат қилинган клиник тадқиқотларда ажралиб чиқиши узайтирилган метформин гидрохлоридини қабул қилган пациентларда ножўя реакциялар фаол модданинг тез ажралиб чиқадиган метформинни қабул қилган пациентлар билан табиати ва оғирлик даражаси бўйича бир хил бўлган.

Даволанишнинг бошида тез-тез учрайдиган ножўя реакциялардан кўнгил айланиши, қусиш, диарея, қоринда оғриқ, иштаҳани йўқолиши бўлган. Ушбу симптомлар кўпгина ҳолларда мустақил ўтиб кетган.

Келиб чиқиши тез-тезликка қараб ножўя самаралар қуйидаги мезонлар бўйича таснифланади: жуда тез-тез ($> 1/10$), тез-тез ($> 1/100$ ва $< 1/10$), тез-тез эмас ($> 1/1000$ ва $< 1/100$), кам ҳолларда ($> 1/10000$ ва $< 1/1000$), жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$).

Моддалар алмашинуви бузилиши

Тез-тез: В₁₂ витаминини камайиши/танқислиги.

Жуда кам ҳолларда: лактоацидоз ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг).

Препарат узоқ муддат қўлланилганда В₁₂ витаминининг сўрилиши пасайиши мумкин, бу қон зардобиди унинг даражасини пасайиши билан кечади. Агар пациентда мегалобласт анемияси бўлса, В₁₂ гиповитаминозининг учрайдиган ушбу сабабини ҳисобга олиш тавсия этилади.

Нерв тизими томонидан.

Тез-тез: таъм билишни бузилиши.

Овқат ҳазм қилиш йўллари томонидан.

Жуда тез-тез: кўнгил айланиши, қусиш, диарея, қоринда оғриқ, иштаҳани йўқолиши. Ушбу ножўя самаралар даволанишни бошланишида энг кўп кузатилади, ва кўпгина ҳолатларда спонтан равишда йўқолади. Овқат ҳазм қилиш тизими томонидан ножўя кўринишлар ривожланишини олдини олиш учун препаратнинг суткалик дозасини аста-секин ошириш тавсия этилади.

Жигар ва ўт чиқариш йўллари томонидан.

Жуда кам ҳолларда: жигар функцияси кўрсаткичларини бузилиши ёки гепатитлар ҳақида алоҳида хабарлар мавжуд, улар метформинни бекор қилинганда бутунлай йўқолади.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан.

Жуда кам ҳолларда: терининг аллергия реакциялари, шу жумладан тошма, эритема, қичишиш, эшакеми кузатилиши мумкин.

Гумон қилинаётган ножўя реакциялар ҳақида хабар бериш

Дори воситаси рўйхатдан ўтказилгандан сўнг, гумон қилинаётган ножўя реакциялар ҳақида хабар бериш муҳим ҳисобланади. Бу дори воситасини қўллаш билан боғлиқ бўлган фойда/хавф нисбатининг узлуксиз мониторингини амалга ошириш имконини беради. Тиббиёт ходимлари ҳар қандай ножўя реакциялар ҳақида миллий ҳисобот бериш тизими орқали хабар беришлари зарур.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Метформинга ёки препаратнинг бошқа ҳар қандай компонентида юқори сезувчанлик;
- ўткир метаболик ацидознинг ҳар қандай тури (масалан лактоацидоз, диабетик кетоацидоз);
- диабетик кома;
- оғир даражадаги буйрак етишмовчилиги (калава филтрациясининг тезлиги (КФТ) < 30 мл/мин);
- организмни сувсизланиши, оғир даражадаги инфекция касалликлар, шок каби буйрак функциясини бузилиш хавфи билан кечувчи ўткир ҳолатлар;
- гипоксияни ривожланишига олиб келиши мумкин бўлган касалликлар (асосан ўткир касалликлар ёки сурункали касалликни хуружи): декомпенсирланган юрак етишмовчилиги, нафас етишмовчилиги, яқинда ўтказилган миокард инфаркти, шок;

— жигар етишмовчилиги, алкоголь билан ўткир заҳарланиш, алкоголизмда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Қўллаш тавсия этилмаган мажмуалар

Алкоголь

Ўткир алкогольли интоксикация, айниқса, оч қолган ҳолларда ёки калорияси паст парҳезга риоя қилинганида, шунингдек жигар етишмовчилигида лактоацидозни ривожланиш хавфини юқорилиги билан характерланади.

Таркибида йод сақловчи рентгеноконтраст воситалар.

Пациентларга метформинни қўллашни текширув ўтказишдан олдин ва текширув ўтказиш вақтида тўхтатиш ва текширув ўтказилганидан кейин камида 48 соатдан кейин, фақат буйрак функциясини ва турғун ҳолатини такроран баҳолагандан сўнг такроран бошлаш керак (“Қўллаш усули ва дозалари” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимларига қаранг).

Эҳтиёткорлик билан қўллаш керак бўлган мажмуалар

Айрим дори воситалари, масалан ностероид яллиғланишга қарши препаратлар (НЯҚП), жумладан циклооксигеназа (ЦОГ) II нинг селектив ингибиторлари, ангиотензин айланувчи фермент (ААФ) ингибиторлари, ангиотензин II рецепторларининг антагонистлари ва диуретиклар, асосан халқали диуретиклар буйрак функциясига салбий таъсир кўрсатиши мумкин, бу лактоацидозни келиб чиқиши хавфини ошириши мумкин. Даволашнинг бошида юқорида кўрсатилган дори воситалари билан ёки метформин билан мажмуада қўлланганда буйрак функциясини синчков назоратини амалга ошириш лозим.

Гипергликемик таъсир кўрсатадиган дори воситалари (тизимли ва маҳаллий таъсирга эга бўлган глюкокортикостероидлар, симпатомиметиклар). Айниқса даволашнинг бошланишида қондаги глюкозанинг даражасини доимий равишда назорат қилиш керак. Шундай мажмуавий даволашнинг тўхтатиш вақтида, ҳамда тўхтатилгандан сўнг Диаформин® SR нинг дозасини мувофиқлаштириш керак.

Органик катионларнинг транспортёрлари (ОКТ).

Метформин иккала транспортёрлар ОКТ1 ва ОКТ2 нинг субстрати ҳисобланади.

Метформинни қуйидагилар билан бир вақтда қўллаш:

- ОКТ1 ингибиторлари билан (верапамил каби) метформинни самарасини камайтириши мумкин;
- ОКТ1 индукторлари билан (рифампицин каби) метформинни меъда-ичакдан сўрилишини ва самарасини ошириши мумкин;
- ОКТ2 ингибиторлари билан (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол каби) метформинни буйрак клиренсини камайтириши мумкин, бу кейинчалик қон плазмасида метформиннинг концентрациясини ошириши мумкин;
- иккита ОКТ1 ва ОКТ2 ингибиторлари билан (кризотиниб, олапариб каби) метформинни самарасига ва буйрак клиренсига таъсир кўрсатиши мумкин.

Шунинг учун ушбу препаратларни метформин билан бир вақтда қўлланганда махсус эҳтиёткорликка амал қилиш лозим, айниқса буйрак функцияси бузилган пациентларда, чунки қон плазмасида метформиннинг концентрацияси ошиши мумкин. Зарурати бўлса метформинни дозасини мувофиқлаштиришни солиштириб кўриш керак, чунки ОСТ ингибиторлари/индукторлари метформиннинг самарасига таъсир кўрсатиши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Лактоацидоз.

Лактоацидоз жуда кам ҳолларда учрайдиган, бироқ оғир даражадаги метаболик асорат бўлиб, буйрак функциясини ўткир ёмонлашувида, юрак-ўпка касалликлари ёки сепсисда энг кўп пайдо бўлади. Буйрак функциясини ўткир ёмонлашувида метформинни тўпланиши кечади, бу лактоацидозни ривожланиш хавфини оширади.

Сувсизланиш ҳолатида (кучли диарея ёки қусиш, иситма ёки сувни кам истеъмол қилиш) метформинни қабул қилишни вақтинчалик тўхтатиш ва тиббий ёрдамга мурожаат қилиш лозим.

Агар пациент метформинни қабул қилаётган бўлса, буйрак функциясини ёмонлашувига олиб келадиган дори восталари билан (масалан гипотензив препаратлар, сийдик хайдовчи воситалар ва НЯҚП) даволашни эҳтиёткорлик билан бошлаш лозим. Лактоацидоз ривожланишининг бошқа ҳавф омилларига алкогольни ҳаддан зиёд кўп истеъмол қилиш, жигар етишмовчилиги, ёмон назорат қилинадиган қандли диабет, кетоз, узоқ муддатли оч қолиш ва гипоксия билан боғлиқ бўлган ҳар қандай ҳолат, ҳамда лактоацидозга олиб келиши мумкин бўлган дори воситаларини биргаликда қўллаш киради («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» ва «Дориларнинг ўзаро таъсири» бўлимларига қаранг).

Пациентлар ва/ёки уларни парвариш қиладиган шахслар лактоацидоз ривожланишининг хавфи ҳақида хабардор бўлишлари керак.

Лактоацидознинг характерли белгилари бўлиб ацидоз, хансираш, қоринда оғриқ, мушак тиришишлари, астения ва гипотермия ҳисобланади, кейинчалик кома ривожланиши мумкин. Лактоацидознинг ҳар қандай симптомлари пайдо бўлиши ҳолатида пациент метформинни қабул қилишни тўхтатиши ва дарҳол шифокорга мурожат қилиши лозим.

Лаборатор текширувларнинг диагностик натижалари – қоннинг рН даражасини пасайиши ($<7,35$), лактатнинг қон плазмасидаги концентрациясини зардобда ошиши (>5 ммоль/л), анион ораллиғини ва лактат/пируват даражаси нисбатини ошиши ҳисобланади.

Митохондриал касалликлари диагностика қилинган ёки шубҳа қилинган пациентлар

Метформинни қўллаш митохондриал касалликлари диагностика қилинган ёки шубҳа қилинган пациентларда, шу жумладан MELAS синдроми (лактоацидоз ва инсультсимон эпизодлар билан кечувчи митохондриал энцефалопатия) ва MIDD (она томонидан мерос бўлиб ўтувчи қандли диабет ва карлик) синдроми бўлганларда тавсия этилмайди; бу лактоацидознинг кучайиши ва касаллик кечишининг ёмонлашишига олиб келиши мумкин бўлган неврологик асоратлар ривожланиши хавфи борлиги билан боғлиқ.

Метформинни қўллаш бошланганидан кейин MELAS ёки MIDD синдромига хос белгилар ва симптомлар пайдо бўлса, даволашни дарҳол тўхтатиш ва кечиктириб бўлмайдиган диагностик баҳолашни ўтказиш лозим.

Буйрак функцияси

КФТ ни даволашни бошлашдан аввал ва у тугаганидан сўнг мунтазам равишда баҳолаш зарур («Қўллаш усули ва дозалари» бўлимига қаранг). КФТ < 30 мл/мин бўлган пациентларда метформинни қўллаш мумкин эмас ва буйрак функциясини ўзгартирадиган касалликлар мавжуд бўлганда даволашни вақтинчалик тўхтатиш лозим («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» бўлимига қаранг).

Юрак функцияси.

Юрак етишмовчилиги бўлган пациентлар гипоксия ва буйрак етишмовчилиги ривожланишининг юқори хавфига эга бўладилар. Турғун сурункали юрак етишмовчилиги бўлган пациентларга метформинни юрак ва буйрак функцияларининг мунтазам мониторингини ўтказиб қўллаш лозим. Метформинни ўткир ва турғун бўлмаган юрак етишмовчилиги бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас («Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар» бўлимига қаранг).

Кекса ёшдаги пациентлар.

Терапевтик самараси бўйича маълумотлар чекланганлиги сабабли қандли диабетнинг 2 типи хавфини келиб чиқишини камайтириш ёки уни бошланишини кечиктириш учун, 75 ёшдан юқори бўлган пациентларда метформинни қўллаш тавсия этилмайди.

Таркибида йод сақловчи рентгеноконтраст воситалар.

Йод сақловчи контраст воситаларни вена ичига юбориш контраст-индуцияланган нефропатияни келтириб чиқариши мумкин, бу метформинни организмда тўпланишига ва лактоацидозни ривожланиши хавфини ошишига олиб келиши мумкин. Пациентларда метформинни қўллашни текширув ўтказишдан олдин ёки текширув ўтказиш вақтида

тўхтатиш лозим ва текширув ўтказилганидан сўнг камида 48 соатдан кейин, буйрак иш функциясининг нормал натижалари олингандан сўнг такроран бошлаш керак (“Қўллаш усули ва дозалари” ва “Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимларига қаранг).

Жарроҳлик аралашувлари.

Умумий, спинал ёки эпидурал анестезия остида ўтказиладиган жарроҳлик аралашуви вақтида метформинни қўллашни тўхтатиш лозим ва операция ўтказилганидан ёки перорал овқатланиш тиклангандан сўнг, буйрак иш функциясини нормал натижалари олингандан сўнг 48 соатдан кейин бошлаш мумкин.

Бошқа эҳтиёткорлик чоралари.

Пациентлар парҳезда, сутка давомида углеводларни бир маромда қабул қилишлари лозим. Тана вазни ортиқча бўлган пациентлар паст калорияли парҳезга риоя қилишни давом эттиришлари керак. Қонда глюкоза даражасини лаборатор кўрсаткичларини мунтазам равишда назорат қилиш керак.

В12 витамини

Метформин одатда қон зардобиди В₁₂ витамини даражасини пасайтириши мумкин, бу эса унинг танқислигига олиб келиши мумкин. В₁₂ витаминининг паст даражаси хавфи метформин дозаси ошиши, даволаш давомийлиги узайиши билан ҳамда В₁₂ витамини танқислигини келтириб чиқариши маълум бўлган хавф омиллари мавжуд бўлган пациентларда ошади. Танқисликка шубҳа қилинганда (масалан, мегалобласт анемияси ёки яқинда юзага келган невропатияси бўлган пациентларда) қон зардобиди В₁₂ витамини даражасини назорат қилиш ҳамда В₁₂ витамини танқислигини текшириш ва даволаш бўйича жорий клиник тавсияларга амал қилиш лозим.

В₁₂ витамини танқислиги хавф омиллари бўлган пациентларда В₁₂ витамини даражасининг даврий мониторинги ўтказилсин. Метформин билан даволашни у яхши ўзлаштирилгунча ва қўллашга монелик бўлмагунча давом эттириш, шунингдек, жорий клиник тавсияларга мувофиқ В₁₂ витамини танқислигини тегишли равишда мувофиқлаштирувчи даволашни амалга ошириш лозим.

Метформин билан монотерапия гипогликемияни чақирмайди, бироқ метформинни инсулин ёки бошқа гипогликемик воситалар инсулин ёки бошқа перорал гипогликемик воситалар (масалан, сульфонилмочевина ҳосилалари ёки меглитинид) билан бир вақтда қўлланилганда эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим. Таблетканинг қобиғи фрагментлари ахлатда мавжуд бўлиши мумкин. Бу нормал ҳолат ҳисобланади ва клиник аҳамиятга эга эмас.

Ушбу дори воситаси 1 ммоль (23 мг)/доза натрий сақлайди, яъни амалда натрийдан ҳоли ҳисобланади.

Болаларда қўллаш бўйича чекловлар

Болалар ва 18 ёшдан кичик ўсмирларда препаратни қўллаш мумкин эмас, чунки пациентларнинг ушбу ёш гуруҳида клиник маълумотлар мавжуд эмас.

Ҳомиладорлик ёки эмизиш даврида қўлланиши

Ҳомиладорлик

Ҳомиладорлик давридаги назорат қилинмайдиган қандли диабет (гестацион ёки доимий) туғма аномалиялар ривожланиши, ҳомила тушиши, ҳомиладорлик келтириб чиқарган гипертензия, преэклампсия ва перинатал ўлим хавфини оширади. Она ва бола учун гипергликемия билан боғлиқ бўлган нохуш оқибатлар хавфини камайтириш учун ҳомиладорлик давомида қондаги глюкоза даражасини имкон қадар нормага яқин ушлаб туриш муҳимдир.

Метформин йўлдош орқали онадаги концентрация билан бир хил бўлиши мумкин бўлган даражада ўтади.

Реестр асосидаги когорт тадқиқоти ва эълон қилинган маълумотлардан (мета-таҳлиллар, клиник тадқиқотлар ва реестрлар) олинган ҳомиладор аёллар ҳақидаги кўп сонли маълумотлар (1000 дан ортиқ натижалар) периконцепцион фазада ва/ёки ҳомиладорлик даврида метформин таъсиридан кейин туғма аномалиялар ёки фето/неонатал токсиклик хавфи ортмаганлигини кўрсатади.

Она қорнида метформин таъсирига учраган болалар вазнининг узок муддатли натижаларига метформиннинг таъсири ҳақида чекланган ва ишонарли бўлмаган далиллар мавжуд. Она қорнида метформин таъсирига учраган 4 ёшгача бўлган болаларнинг ҳаракат ва ижтимоий ривожланишига метформин таъсир қилмайдигандек кўринади, гарчи узок муддатли натижалар ҳақидаги маълумотлар чекланган бўлса-да.

Клиник зарурат туғилганда, периконцепцион даврда ва ҳомиладорлик вақтида метформинни қўллашни инсулинга қўшимча ёки муқобил сифатида кўриб чиқиш мумкин. *Эмизиш даври.*

Метформин кўкрак сути билан ажралиб чиқади, аммо янги туғилган чакалоқларда/эмизикли болаларда препаратнинг ножўя самаралари кузатилмаган. Бироқ, препаратни қўллашга нисбатан маълумотлар етарли эмаслиги туфайли, метформин билан даволаниш вақтида эмизиш тавсия этилмайди. Эмизишнинг фойдаси ва бола учун потенциал ҳавфни ҳисобга олган ҳолда эмизишни тўхтатишга нисбатан бўлган қарорни қабул қилиш керак.

Фертилик.

Метформин одамга қўллаш учун тавсия этилган ва тана юзаси майдонига нисбатан ҳисобланадиган максимал тавсия этилган суткалик дозадан деярли 3 марта ортиқ – суткада 600 мг/кг дозаларда қўлланилганда ҳайвонларнинг фертиллигига таъсир қилмаган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Диаформин®SR автотранспортни бошқаришда ва бошқа механизмлар билан ишлашда реакция тезлигига таъсир қилмайди, чунки препарат монотерапияда қўлланилганда гипогликемияни чақирмайди.

Бироқ, гипогликемиянинг ривожланиш хавфи туфайли метформинни бошқа гипогликемик воситалар (сульфонилмочевина ҳосилалари, инсулин, меглитинид) билан мажмуада қўллашда эҳтиёткор бўлиш лозим.

Дозани ошириб юборилиши

Препарат 85 г дозада қўлланганида гипогликемияни ривожланиши кузатилмаган. Бироқ бу ҳолатда лактоацидозни ривожланиши кузатилган. Метформин дозасини аҳамиятли ортиши ёки хавфнинг қўшимча омиллари лактоацидозни келтириб чиқариши мумкин. Лактоацидоз кечиктирилмайдиган ҳолат ҳисобланади. Лактоацидоз ривожланиши ҳолатларида Диаформин®SR билан даволашни тўхтатиш ва беморни касалхонага ётқизиш лозим. Организмдан лактат ва метформинни чиқариш учун энг самарали усул гемодиализ ҳисобланади.

Чиқарилиш шакли

10 таблеткадан блистерда. 3 ёки 6 блистердан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга қутида.

Сақлаш шароити

30°C юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

3 йил.

Ўрамида кўрсатилган яроқлилик муддати ўтгач, қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

“Фармак” АЖ. Украина, 04080, Киев ш., Кирилловский кўч., 63

Ишлаб чиқарувчининг манзили ва фаолият кўрсатадиган жой манзили
Украина, 04080, Киев ш., Кирилловский кўч., 74.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситасининг сифати бўйича эътироз (таклиф)ларни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили

“Фармак” АЖ Ўзбекистондаги ваколатхонаси.

100170, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Мирзо-Улугбек тумани, Зиёлилар кўч. 12а, 1/2.

Е-mail: info@farmak.ua

Тел.: +998 (55) 512-77-13