ІНСТРУКЦІЯ

**для медичного застосування лікарського засобу**

# СІОФОР® XR 500

# (SIOFOR® XR 500)

***Склад:***

*діюча речовина:* метформіну гідрохлорид (*metformin hydrochloride*);

1 таблетка пролонгованої дії містить 500 мг метформіну гідрохлориду;

*допоміжні речовини:* магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію кармелоза,

гіпромелоза (тип в'язкості – 100 000 мПа·с, тип заміщення – 2208), вода очищена.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

***Основні фізико-хімічні властивості:*** **таблетки капсулоподібної форми від білого до майже білого кольору з тисненням «SR 500» з одного боку та гладкі з іншого боку.**

**Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні засоби за винятком інсулінів. Бігуаніди.

Код АТХ А10В А02.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.*

Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після вживання їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не виявляє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

Метформін діє трьома шляхами:

– призводить до зниження продукування глюкози у печінці за рахунок інгібування глюконеогенезу та глікогенолізу;

– покращує чутливість до інсуліну у м'язах, що призводить до поліпшення периферичного захоплення та утилізації глюкози;

– затримує всмоктування глюкози у кишечнику.

Метформіну гідрохлорид стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену, впливаючи на глікогенсинтетазу. Збільшує транспортну здатність усіх відомих типів мембранних переносників глюкози (GLUT).

Фармакодинамічні ефекти

Клінічні дослідження показали, що основною дією метформіну, окрім гіпоглікемічної, є стабілізація або незначна втрата маси тіла.

Незалежно від своєї дії на глікемію, таблетки метформіну з негайним вивільненням виявляють позитивний ефект на метаболізм ліпідів. Цей ефект був доведений при застосуванні терапевтичних дозувань у контрольованих середньо- або довготривалих клінічних дослідженнях: таблетки метформіну з негайним вивільненням знижують вміст загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності та тригліцеридів. Подібний ефект не спостерігався при застосуванні таблеток пролонгованої дії, імовірно, у зв'язку зі застосуванням препарату ввечері. Через це також може спостерігатися підвищення вмісту тригліцеридів.

Клінічна ефективність

Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу

–

Програма профілактики діабету (DPP) у дорослих була багатоцентровим, рандомізованим, контрольованим клінічним дослідженням, в якому оцінювали ефективність впровадження активного способу життя або застосування метформіну для попередження або затримки розвитку цукрового діабету 2 типу. Критеріями включення були вік ≥ 25 років, індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 24 кг/м$^2$ (≥ 22 кг/м$^2$ для американців азійського походження) та порушення толерантності до глюкози плюс рівень глюкози натще 95–125 мг/дл (або ≤ 125 мг/дл для американських індіанців). Пацієнтам було призначено активний спосіб життя, 2×850 мг метформіну плюс стандартні зміни способу життя або плацебо плюс стандартні зміни способу життя.

Середні вихідні значення для учасників DPP (n = 3,234 для 2,8 року): вік 50,6±10,7 року, рівень глюкози в плазмі крові натще 106,5±8,3 мг/дл, рівень глюкози в плазмі крові через дві години після прийому глюкози перорально 164,6±17,0 мг/дл та 34,0±6,7 кг/м$^2$ ІМТ. Впровадження активного способу життя разом із застосуванням метформіну може зменшити ризик розвитку цукрового діабету порівняно з плацебо, 58 % (95 % ДІ 48-66 %) та 31 % (95 % ДІ 17-43%) відповідно.

Перевага впровадження змін способу життя над застосуванням метформіну була більшою у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти, які отримали найбільшу користь від лікування метформіном, були віком від 45 років із ІМТ, що ≥ 35 кг/м$^2$, у яких базовий рівень глюкози через 2 години становив 9,6-11,0 ммоль/л, базовий HbA1C ≥ 6,0 %, або пацієнти з гестаційним діабетом.

Для запобігання одного розвитку цукрового діабету протягом трьох років у групі пацієнтів DPP 6,9 пацієнтів були у групі активного способу життя та 13,9 пацієнтів – у групі метформіну. Точка досягнення кумулятивної частоти виникнення цукрового діабету, яка дорівнює 50 %, була відстрочена приблизно на три роки в групі метформіну порівняно з плацебо.

Дослідження оцінки результатів програми профілактики діабету (DPPOS) – це довготривале

спостереження DPP, що включає в себе більш ніж 87 % початкових DPP пацієнтів для подальшого довготривалого спостереження.

Серед учасників DPPOS (n = 2776), кумулятивна частота виникнення цукрового діабету на 15-му році становить 62 % у групі плацебо, 56 % – у групі метформіну та 55 % – у групі впровадження активного способу життя. Загальні коефіцієнти становлять 7,0, 5,7 та 5,2 випадку діабету на 100 пацієнто-років серед груп плацебо, метформіну та активного способу життя відповідно. Порівняно з групою плацебо у групі метформіну ризик діабету був зменшений на 18 % (коефіцієнт ризику (КР) 0,82, 95 % ДІ 0,72-0,93; p = 0,001) та на 27 % (КР 0,73, 95 % ДІ 0,65-0,83; p < 0,0001) у групі активного способу життя. Щодо сукупної мікроциркуляторної кінцевої точки нефропатії, ретинопатії та нейропатії результати не відрізнялися значно між групами, але для учасників, у яких не розвинувся цукровий діабет протягом DPP/DPPOS, поширеність мікросудинних ускладнень була на 28 % нижчою, ніж у тих, у кого розвинувся діабет (КР 0,72, 95 % ДІ 0,63-0,83; p < 0,0001). Немає жодних порівняльних даних щодо впливу метформіну на макросудинні ускладнення у пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ) та/або із порушеною глікемією натще (ПГН), та/або підвищеним HbA1c.

Опубліковані фактори ризику діабету 2 типу: монголоїдне або негроїдне походження, вік понад 40 років, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння або надмірна маса тіла, вік, родинний анамнез (1 ступінь сімейної спорідненості із хворим на цукровий діабет, гестаційний цукровий діабет в анамнезі та синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Лікування цукрового діабету 2 типу

У процесі проспективного рандомізованого (UKPDS) дослідження встановлено перевагу поглибленого контролю рівня глюкози в крові у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з надмірною масою тіла, які отримували метформіну гідрохлорид негайного вивільнення як терапію першої лінії після того, як дієта виявилась недієвою. Аналіз результатів пацієнтів з надмірною масою тіла, які отримували метформіну гідрохлорид після того, як дієта виявилась недієвою, показав:

· значне зниження абсолютного ризику будь-якого ускладнення, пов’язаного з цукровим діабетом, у групі метформіну гідрохлориду (29,8 випадку/1000 пацієнто-років) порівняно з

групою пацієнтів на дієті (43,3 випадку/1000 пацієнто-років), p = 0,0023, та порівняно з групами комбінованої терапії зі сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном (40,1 випадку/1000 пацієнто-років), p = 0,0034;

· значне зниження абсолютного ризику пов’язаної з діабетом смертності: метформіну гідрохлорид 7,5 випадку/1000 пацієнто-років, лише дієта – 12,7 випадку/1000 пацієнто-років (p = 0,017);

· значне зниження абсолютного ризику загальної смертності: у групі метформіну гідрохлориду 13,5 випадку/1000 пацієнто-років порівняно з 20,6 випадку/1000 пацієнто-років (p = 0,011), у групі пацієнтів на дієті, та порівняно у групі комбінованої терапії зі сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном; 18,9 випадку/1000 пацієнто-років (p = 0,021);

· значне зниження абсолютного ризику інфаркту міокарда: метформіну гідрохлорид 11 випадків/1000 пацієнто-років, лише дієта – 18 випадків/1000 пацієнто-років (p = 0,01).

Для метформіну гідрохлориду, що застосовується як терапія другого ряду, у комбінації зі сульфонілсечовиною перевага щодо клінічних результатів не була показана.

При діабеті 1 типу комбінація метформіну гідрохлориду та інсуліну використовувалась у окремих пацієнтів, але клінічна перевага цієї комбінації не була офіційно встановлена.

*Фармакокінетика*.

*Всмоктування*

Після перорального прийому препарату СІОФОР® XR 500 із пролонгованим вивільненням абсорбція метформіну значно уповільнюється порівняно з таблетками метформіну із негайним вивільненням. Час досягнення максимальної концентрації ($T_{max}$) становить 7 годин ($T_{max}$ для таблеток із негайним вивільненням становить 2,5 години).

При рівноважному стані, як і при застосуванні таблеток із негайним вивільненням, максимальна концентрація ($C_{max}$) та площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) збільшуються непропорційно до введеної внутрішньо дози. AUC після одноразового прийому внутрішньо 2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням аналогічне AUC, що спостерігається після прийому 1000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із негайним вивільненням 2 рази на добу.

Коливання $C_{max}$ та AUC в окремих пацієнтів у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду з пролонгованим вивільненням порівнянні з коливаннями, які спостерігаються у випадку прийому таблеток метформіну гідрохлориду із негайним вивільненням.

Після прийому таблеток із пролонгованим вивільненням натще спостерігалося зниження AUC на 30 % ($C_{max}$ і $T_{max}$ залишалися незмінними).

Всмоктування метформіну з таблеток із пролонгованим вивільненням не змінюється залежно від складу їжі. Не спостерігається кумуляції при багаторазовому прийомі до 2000 мг метформіну гідрохлориду у вигляді таблеток із пролонгованим вивільненням.

*Розподіл*

Зв’язування з білками плазми крові незначне. Метформін проникає в еритроцити. Максимальна концентрація у крові нижча, ніж максимальна концентрація у плазмі крові, і досягається приблизно через той самий час. Еритроцити, імовірніше за все, представляють другу камеру розподілу. Середній об’єм розподілу (Vd) коливається у діапазоні 63–276 л.

*Метаболізм*

Метформін виводиться у незміненому вигляді зі сечею. Метаболітів у людини не виявлено.

*Виведення*

Нирковий кліренс метформіну становить > 400 мл/хв. Це вказує на те, що метформін виводиться за рахунок клубочкової фільтрації та канальцевої секреції. Після перорального прийому дози період напіввиведення становить приблизно 6,5 години.

При порушенні функції нирок нирковий кліренс знижується пропорційно до кліренсу креатиніну, тому період напіввиведення збільшується, що призводить до збільшення рівня метформіну у плазмі крові.

*Особливі групи пацієнтів*

*Ниркова недостатність*

Наявні обмежені дані щодо пацієнтів із помірним ступенем ниркової недостатності, тому неможливо точно оцінити системну експозицію метформіну в цій групі пацієнтів порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Тому необхідне коригування дози згідно з клінічною ефективністю/переносимістю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

*Доклінічні дані з безпеки*

Доклінічні дані не виявили специфічної небезпеки для людини, виходячи з результатів традиційних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз, генотоксичності, канцерогенного потенціалу, токсичності для репродуктивної функції.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

· Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН* та/або підвищеним рівнем HbA1C, які мають:

- високий ризик розвитку явного (маніфестного) цукрового діабету 2 типу (див. розділ «Фармакодинаміка»);

- прогресуючі порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію активного способу життя протягом від 3 до 6 місяців.

Лікування препаратом СІОФОР® XR 500 повинно бути засноване на оцінці ризику, що включає відповідні заходи контролю глікемії та свідчення високого ризику з боку серцево-судинної системи.

Паралельно з початком застосування метформіну потрібно продовжувати зміни способу життя, за винятком тих випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін з медичних причин.

*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.

· Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. Лікарський засіб СІОФОР® XR 500 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.

***Протипоказання.***

– Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату;

– будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз);

- діабетична прекома;

– ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)

< 30 мл/хв);

– гострий стан, що протікає з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок;

– захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок;

– печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Комбінації, що не рекомендується застосовувати*

*Алкоголь*

Алкогольна інтоксикація асоціюється з підвищеним ризиком лактоацидозу, особливо у випадках голодування або дотримання низькокалорійної дієти, а також при печінковій недостатності.

*Йодовмісні рентгеноконтрастні речовини*

Пацієнтам слід припинити застосування метформіну до або під час проведення дослідження і поновити не раніше ніж через 48 годин після дослідження за умов отримання нормального результату функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

*Комбінації, що слід застосовувати з обережністю*

Деякі лікарські засоби, наприклад нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включаючи селективні інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) II, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністи рецепторів ангіотензину II і діуретики, особливо петльові діуретики, можуть негативно вплинути на функцію нирок, що може збільшити ризик виникнення лактоацидозу. На початку лікування вищезазначеними лікарськими засобами або їх застосування у комбінації з метформіном необхідно здійснювати ретельний контроль функції нирок.

*Лікарські засоби, що чинять гіперглікемічну дію (глюкокортикостероїди системної та місцевої дії, симпатоміметики)*

Необхідно частіше контролювати рівень глюкози у крові, особливо на початку лікування. Під час і після припинення такої сумісної терапії потрібно коригувати дозу препарату СІОФОР® XR 500.

*Транспортери органічних катіонів (ОСТ)*

Метформін є субстратом обох транспортерів ОСТ1 і ОСТ2.

Супутнє застосування метформіну з:

- інгібіторами ОСТ1 (такими як верапаміл) може зменшити ефективність метформіну;

- індукторами ОСТ1 (такими як рифампіцин) може збільшити шлунково-кишкове всмоктування та ефективність метформіну;

- інгібіторами ОСТ2 (такими як циметидин, долутегравір, ранолазин, триметоприм, вандетаніб, ізавуконазол) може зменшити ниркове виведення метформіну з наступним збільшенням концентрації метформіну в плазмі крові;

- інгібіторами обох ОСТ1 і ОСТ2 (такими як кризотиніб, олапариб) може вплинути на ефективність та ниркове виведення метформіну.

Тому рекомендується виявляти особливу обережність при супутньому застосуванні цих препаратів з метформіном, особливо у пацієнтів із порушеннями функції нирок, оскільки концентрація метформіну в плазмі крові може зрости. При необхідності слід зважити можливість коригування дози метформіну, оскільки інгібітори/індуктори ОСТ можуть вплинути на ефективність метформіну.

***Особливості застосування.***

*Лактоацидоз*

Лактоацидоз є дуже рідкісним, але тяжким метаболічним ускладненням, що найчастіше виникає при гострому порушенні функції нирок, серцево-легеневому захворюванні або сепсисі. При гострому порушенні функції нирок відбувається накопичення метформіну, що збільшує ризик розвитку лактоацидозу.

У разі зневоднення (сильної діареї або блювання, гарячки або зменшення вживання рідини) рекомендується тимчасово припинити застосування метформіну і звернутися за медичною допомогою.

Якщо пацієнт отримує метформін, слід з обережністю розпочинати застосування лікарських засобів, що можуть гостро погіршити функцію нирок (наприклад, гіпотензивні препарати, сечогінні засоби та НПЗП). Інші фактори ризику виникнення лактоацидозу включають надмірне вживання алкоголю, печінкову недостатність, недостатньо контрольований цукровий діабет, кетоз, тривале голодування і будь-які стани, пов’язані з гіпоксією, а також супутнє застосування лікарських засобів, що можуть призвести до лактоацидозу (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти та/або особи, що доглядають за ними, мають бути проінформовані про ризик розвитку лактоацидозу. Характерними ознаками лактоацидозу є ацидотична задишка, біль у животі,

м’язові судоми, астенія та гіпотермія, надалі можливий розвиток коми. У разі появи будь-якого симптому виникнення лактоацидозу пацієнт повинен припинити застосування метформіну і негайно звернутися до лікаря.

Діагностичні результати лабораторних досліджень – зниження pH крові (< 7,35), підвищення сироваткової концентрації лактату (> 5 ммоль/л) і збільшення аніонного проміжку та співвідношення лактат/піруват.

*Пацієнти зі встановленими або підозрюваними мітохондріальними захворюваннями*

Пацієнтам зі встановленими мітохондріальними захворюваннями, такими як мітохондріальна енцефалопатія з лактоацидозом та інсультоподібними епізодами (синдром MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)) та спадковий діабет і глухота у матері (maternal inherited diabetes and deafness (MIDD)), застосування метформіну не рекомендується через ризик загострення лактоацидозу та неврологічних ускладнень, що можуть призвести до погіршення перебігу хвороби.

У разі виникнення ознак і симптомів, що свідчать про синдром MELAS або про MIDD, лікування метформіном слід негайно припинити та провести швидку діагностичну оцінку.

*Ниркова недостатність*

ШКФ слід оцінювати до початку лікування і регулярно після його завершення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Застосування метформіну протипоказане пацієнтам зі ШКФ < 30 мл/хв і має бути тимчасово припинене за наявності захворювань, що змінюють функцію нирок (див. розділ «Протипоказання»).

*Функція серця*

Пацієнти із серцевою недостатністю мають більш високий ризик розвитку гіпоксії та ниркової недостатності. Пацієнтам зі стабільною хронічною серцевою недостатністю метформін можна застосовувати при регулярному моніторингу функції серця та нирок. Метформін протипоказаний пацієнтам із гострою та нестабільною серцевою недостатністю (див. розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти літнього віку*

Через обмеженні дані щодо терапевтичної ефективності зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку у пацієнтів віком від 75 років, таким пацієнтам призначення метформіну не рекомендоване.

*Йодовмісні рентгеноконтрастні засоби*

Внутрішньосудинне введення йодовмісних контрастних речовин може викликати контраст-індуковану нефропатію, що призводить до накопичення метформіну і збільшення ризику розвитку лактоацидозу. Пацієнтам застосування метформіну слід припинити до або під час проведення дослідження і поновлювати не раніше ніж через 48 годин після дослідження і лише після повторної оцінки та отримання нормального результату функції нирок (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Хірургічні втручання*

Необхідно припинити застосування метформіну під час хірургічного втручання, яке проводять під загальною, спінальною або епідуральною анестезією, і поновлювати не раніше ніж через 48 годин після проведення операції або відновлення перорального харчування і лише після оцінки та отримання нормального результату функції нирок.

*Інші запобіжні заходи*

Пацієнтам необхідно дотримуватися дієти, рівномірного прийому вуглеводів протягом доби. Пацієнтам із надмірною масою тіла слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. Необхідно регулярно контролювати лабораторні показники рівня глюкози в крові.

Метформін може знижувати рівень вітаміну $B_{12}$ у сироватці крові. Ризик низького рівня вітаміну $B_{12}$ зростає зі збільшенням дози метформіну, тривалості лікування та/або у пацієнтів із факторами ризику, які, як відомо, спричиняють дефіцит вітаміну $B_{12}$. У разі підозри на дефіцит вітаміну $B_{12}$ (наприклад, анемія або нейропатія) слід контролювати рівень вітаміну $B_{12}$ у сироватці крові. Пацієнтам із факторами ризику дефіциту вітаміну $B_{12}$ може бути необхідний періодичний моніторинг вітаміну $B_{12}$. Терапію метформіном слід продовжувати до тих пір, поки він переноситься і не є протипоказанням, а відповідне корекційне лікування дефіциту вітаміну $B_{12}$ надається відповідно до поточних клінічних рекомендацій.

Монотерапія метформіном не спричиняє гіпоглікемії, однак слід бути обережними при одночасному застосуванні метформіну з інсуліном або іншими пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, похідними сульфонілсечовини або меглітинідами). Можлива наявність фрагментів оболонки таблеток у фекаліях. Це є нормальним явищем і не має клінічного значення.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність*

Неконтрольована гіперглікемія на периконцепційній фазі та під час вагітності пов’язана з підвищеним ризиком вроджених аномалій, втрати вагітності, артеріальної гіпертензії, спричиненої вагітністю, прееклампсії та перинатальної смертності. Важливо підтримувати рівень глюкози в крові якомога ближче до нормального протягом всієї вагітності, щоб знизити ризик несприятливих наслідків гіперглікемії для матері та її дитини.

Метформін проникає через плаценту з рівнем, який може бути таким же високим, як концентрація у матері.

Велика кількість даних про вагітних жінок (більше 1000 результатів впливу) з когортного дослідження на основі реєстрів та опублікованих даних (мета-аналізи, клінічні дослідження та реєстри) вказують на відсутність підвищеного ризику вроджених аномалій або токсичності для плода/неонатальної дитини після впливу до метформіну в період периконцепції та/або під час вагітності.

Існують обмежені та непереконливі дані про вплив метформіну на довгостроковий результат маси тіла дітей, які зазнали внутрішньоутробного впливу. Схоже, що метформін не впливає на руховий та соціальний розвиток дітей віком до 4 років, які зазнали впливу під час вагітності,

хоча дані щодо довгострокових наслідків обмежені.

У разі клінічної необхідності застосування метформіну можна розглянути під час вагітності та в період периконцепції як доповнення або альтернативу інсуліну.

*Період годування груддю*

Метформін екскретується у грудне молоко, але у новонароджених/немовлят, які знаходилися на грудному годуванні, побічні ефекти не спостерігалися. Однак, оскільки недостатньо даних щодо безпеки застосування препарату, годування груддю не рекомендується протягом терапії метформіном. Рішення щодо припинення годування груддю необхідно приймати з урахуванням переваг грудного годування та потенційного ризику побічних ефектів для дитини.

*Фертильність*

Метформін не впливав на фертильність тварин при застосуванні у дозах 600 мг/кг на добу, що майже у 3 рази перевищували максимальну рекомендовану добову дозу для людини з розрахунку на площу поверхні тіла.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб СІОФОР® XR 500 не впливає на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами, оскільки монотерапія препаратом не спричиняє гіпоглікемії.

Однак слід з обережністю застосовувати метформін у комбінації з іншими гіпоглікемічними засобами (похідні сульфонілсечовини, інсулін, меглітиніди) у зв’язку з ризиком розвитку гіпоглікемії.

***Спосіб застосування та дози.***

Спосіб застосування

Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розжовувати або подрібнювати.

*Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв)*

Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу

Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.

· Лікування слід починати з однієї таблетки препарату СІОФОР® XR 500 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

· Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в крові (значення ОГТТ (оральний глюкозотолерантний

тест) та/або вмісту глюкози в плазмі крові натще та/або HbA1c повинні бути в нормі). Повільне збільшення дози може покращити переносимість з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР® XR 500 становить 4 таблетки (2000 мг) 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.

· Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус (значення ОГТТ і/або вмісту глюкози в плазмі крові натще, та/або HbA1c), а також фактори ризику для прийняття рішення щодо необхідності продовження, зміни чи припинення лікування.

· Також необхідно проводити повторну оцінку лікування, якщо пацієнт згодом впроваджує покращення харчування та/або фізичні навантаження або якщо зміни стану здоров'я пацієнта дозволяють змінити спосіб життя.

*Монотерапія або комбінована терапія у поєднанні з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами*

· Рекомендована початкова доза – 1 таблетка препарату СІОФОР® XR 500 на добу.

· Через 10-15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в крові. Повільне збільшення дози сприяє зниженню побічних ефектів з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза становить 4 таблетки на добу.

· Дозу препарату приймати 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері, збільшуючи на 500 мг кожні 10-15 днів до 2000 мг. Якщо необхідного рівня глікемії не можна досягнути при застуванні дози 2000 мг, яку пацієнт приймає 1 раз на добу, пацієнту слід застосовувати лікарський засіб СІОФОР® XR 1000 2 рази на добу під час вживання їжі. Якщо необхідного рівня глікемії не досягнуто, можна застосовувати лікарський засіб СІОФОР®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у максимальній рекомендованій дозі 3000 мг на добу.

· Для пацієнтів, які вже лікувалися метформіном, початкова доза препарату СІОФОР®XR 500 має бути еквівалентна добовій дозі таблеток із негайним вивільненням. Пацієнтам, які отримують терапію метформіном у дозі вище 2000 мг на добу, не рекомендується переходити на терапію препаратом СІОФОР® XR 500.

· У випадку переходу на препарат СІОФОР® XR 500: необхідно припинити прийом іншого протидіабетичного препарату та розпочати прийом препарату СІОФОР® XR 500 у дозі вказаній вище.

*Комбінована терапія з інсуліном*

Для досягнення кращого контролю за рівнем глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза лікарського засобу СІОФОР® XR 500 становить 1 таблетку на добу під час вживання їжі ввечері, тоді дозу інсуліну необхідно підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози в крові.

*Пацієнти літнього віку*

*У пацієнтів літнього віку* можливе порушення функції нирок, тому дозу метформіну необхідно

підбирати на основі оцінки функції нирок, яку слід проводити регулярно (див. розділ «Особливості застосування»).

Перевага зменшення ризику виникнення цукрового діабету 2 типу або затримки його початку не була встановлена у пацієнтів віком від 75 років (див. розділ «Фармакодинаміка»), тому таким пацієнтам не рекомендовано призначати метформін (див. розділ «Особливості застосування»).

*Ниркова недостатність*

ШКФ слід оцінювати до початку застосування лікарських засобів, що містять метформін, та після початку лікування принаймні щорічно. У пацієнтів з підвищеним ризиком подальшого прогресування ниркової недостатності та у пацієнтів літнього віку слід проводити ретельний контроль функції нирок якомога частіше, наприклад кожні 3-6 місяців.

| ШКФ (мл/хв) | Загальна максимальна добова доза | Додаткові рекомендації |
|---|---|---|
| 60-89 | 2000 мг | У разі зниження функції нирок рекомендується розглянути можливість зменшення дози. |
| 45-59 | 2000 мг | Слід проаналізувати фактори, які можуть збільшити ризик розвитку лактоацидозу (див. розділ «Особливості застосування»), до початку лікування метформіном.<br>Початкова доза становить не більше половини максимальної дози. |
| 30-44 | 1000 мг | |
| <30 | - | Застосування метформіну протипоказане. |

*Діти.*

Препарат не застосовувати дітям, оскільки немає клінічних даних щодо цієї вікової групи пацієнтів.

***Передозування.***

При застосуванні препарату в дозі 85 г розвитку гіпоглікемії не спостерігалося. Однак у цьому випадку спостерігався розвиток лактоацидозу. Значне перевищення дози метформіну або супутні фактори ризику можуть спричиняти виникнення лактоацидозу. Лактоацидоз є невідкладним станом. У випадку розвитку лактоацидозу застосування лікарського засобу СІОФОР® XR 500 необхідно припинити і терміново госпіталізувати пацієнта. Найефективнішим заходом для виведення з організму лактату і метформіну є гемодіаліз.

***Побічні реакції.***

Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® XR 500, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР® (із негайним

вивільненням активної речовини).

Найчастішими побічними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.

Побічні реакції за частотою виникнення класифікують за такими категоріями:

дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 і < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко (≥ 1/10000 і

< 1/1000),  дуже рідко (< 1/10000).

*Порушення обміну речовин*

Часто: зниження/дефіцит вітаміну $B_{12}$ (див. розділ «Особливості застосування»).

Дуже рідко: лактоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку нервової системи*

Часто: порушення смаку.

*З боку травної системи*

Дуже часто: розлади з боку травної системи: нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Найчастіше ці побічні реакції виникають на початку лікування та у більшості випадків спонтанно зникають. Для попередження виникнення побічних реакцій з боку травної системи рекомендується повільне збільшення дози препарату.

*З боку гепатобіліарної системи*

Дуже рідко: окремі повідомлення щодо порушення показників функції печінки або гепатитів, що повністю зникають після відміни метформіну.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини*

Дуже рідко: шкірні алергічні реакції, включаючи еритему, свербіж, кропив’янку.

Повідомлення про можливі побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та

відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua або через веб-сайт компанії https://www.berlin-chemie.ua.

***Термін придатності.*** 3 роки.

**Умови зберігання.** Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 15 таблеток у блістері; по 4 або 8 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

**Заявник.**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

**Місцезнаходження заявника.**

Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.