

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя РГУ
«Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от «__» _____ 202__г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Сиофор® 500

Международное непатентованное название

Метформин

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг

Фармакотерапевтическая группа

Пищеварительный тракт и обмен веществ. Лекарственные препараты, применяемые при диабете. Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Бигуаниды. Метформин.

Код АТХ А10ВА02

Показания к применению

Лечение при сахарном диабете 2-го типа, в особенности у пациентов с избыточной массой тела, когда только диетотерапия и физические упражнения не обеспечивают достаточный контроль гликемии:

- у взрослых препарат Сиофор® 500 можно применять в качестве монотерапии или в сочетании с другими противодиабетическими средствами, принимаемым внутрь, а также с инсулином.
- у детей старше 10 лет и подростков препарат Сиофор® 500 можно применять в качестве средства монотерапии или в комбинации с инсулином.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточной массой тела, принимающих метформин в качестве препарата первого выбора при неэффективности диеты, было доказано снижение числа осложнений, обусловленных сахарным диабетом.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе состав
- острый метаболический ацидоз любого типа (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз)
- диабетическая прекома
- тяжелая почечная недостаточность – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин
- острые состояния, потенциально способные нарушить функцию почек, такие, как: обезвоживание, острая инфекция, шок
- заболевания, способные вызвать гипоксию тканей (особенно заболевания в острой фазе, или ухудшение состояния при хроническом заболевании) такие как:
 - декомпенсированная сердечная недостаточность
 - дыхательная недостаточность
 - недавно перенесенный инфаркт миокарда
 - шок
- печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

Необходимые меры предосторожности при применении

Лактоацидоз

Лактоацидоз – очень редкое, но серьезное нарушение обмена веществ, наиболее часто возникающее на фоне острого ухудшения функции почек, кардиопульмональной патологии или сепсиса. Накопление метформина происходит на фоне острого ухудшения функции почек и повышает риск возникновения лактоацидоза.

В случае дегидратации (тяжелая диарея или рвота, лихорадка или пониженное потребление жидкости) лечение метформином должно быть временно прекращено, рекомендуется обратиться к специалисту системы здравоохранения.

Лечение пациентов, принимающих метформин, лекарственными средствами, которые могут вызвать острое нарушение функции почек (например, гипотензивные средства, диуретики и НПВП), следует начинать с осторожностью. Другими факторами риска возникновения лактоацидоза являются чрезмерное употребление алкоголя, печеночная недостаточность, недостаточно контролируемый диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также совместное применение лекарственных средств, которые могут вызвать лактоацидоз.

Диагностика

Пациенты и/или лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о риске возникновения лактоацидоза. Лактоацидоз характеризуется ацидотической одышкой, болью в животе, мышечными

судорогами, астенией и гипотермией, за которыми следует кома. При подозрении на возникновение этих симптомов пациент должен прекратить прием метформина и немедленно обратиться за медицинской помощью. Диагностическими лабораторными показателями являются снижение рН крови (<7,35), повышение уровня лактата в плазме (>5 ммоль/л), увеличение анионной разницы и коэффициента лактат/пируват.

Пациенты с известной митохондриальной патологией или же с подозрением на нее

Пациентам с известной митохондриальной патологией – такой, как митохондриальная энцефалопатия с лактоацидозом и инсультоподобными эпизодами (синдром MELAS), а также наследуемый по материнской линии синдром сахарного диабета и глухоты (MIDD) – принимать метформин не рекомендуется ввиду риска прогрессирования лактоацидоза и неврологических осложнений, которые могут привести к усугублению заболевания.

В случае появления симптомов (субъективные и объективные), свидетельствующих о синдромах MELAS или MIDD после приема метформина, лечение метформином следует немедленно прекратить и провести срочное диагностическое обследование.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Нерекомендуемые комбинации

Алкоголь

Риск развития лактоацидоза усиливается при острой алкогольной интоксикации, особенно в случае голодания или недостаточного питания, или нарушения функции печени.

Йодсодержащие контрастные вещества

Применение метформина необходимо прекратить до или во время проведения исследования с применением йодсодержащих контрастных средств и возобновлять не ранее, чем через 48 часов после исследования и только после того, как функция почек была повторно проанализирована и не было выявлено последующих ухудшений.

Комбинации, требующие осторожности

Некоторые лекарственные препараты могут оказывать негативное воздействие на функцию почек, что может увеличить риск возникновения лактоацидоза, например, НПВП, включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-2), ингибиторы АКФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II и диуретики, в особенности петлевые диуретики. В начале лечения или в ходе дальнейшей терапии такими препаратами в комбинации с метформином необходим тщательный контроль функции почек.

Лекарственные препараты, которым присуще гипергликемическое действие, (глюкокортикоиды (системного и местного действия) и симпатомиметики)

Может потребоваться более частый контроль уровня глюкозы в крови, особенно в начале лечения. На период применения и после отмены этих лекарственных средств дозу метформина, при необходимости, корректируют.

Транспортеры органических катионов (ТОК)

Метформин является субстратом для обоих субстратов ТОК1 и ТОК2.

Совместное применение метформина с:

- ингибиторами ТОК1 (верапамил) – возможно снижение эффективности метформина;
- индукторы ТОК1 (рифампицин) – возможно повышение всасывания из ЖКТ и эффективности метформина;
- ингибиторы ТОК2 (циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетамиб, изавуконазол) могут понизить почечную элиминацию метформина и как следствие привести к повышению метформина в плазме;
- ингибиторы ТОК1 и ТОК2 (кризотиниб, олапариб) могут влиять на эффективность и выведение метформина.

При совместном применении метформина с другими лекарственными средствами необходимо соблюдать осторожность, особенно у пациентов с почечной недостаточностью из-за возможного повышения концентрации метформина в плазме.

Специальные предупреждения

Функция почек

Необходимо проверять СКФ перед началом лечения и проводить регулярный контроль этого показателя после начала лечения, см.

Рекомендации по применению.

Метформин противопоказан пациентам с СКФ <30 мл/мин, лечение препаратом должно быть временно приостановлено при наличии состояний, которые могут оказывать влияние на функцию почек см. *Противопоказания.*

Функция сердца

У пациентов с сердечной недостаточностью имеется более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью со стабильным течением во время приема метформина следует проводить регулярный контроль функции сердца и почек.

Прием метформина при острой сердечной недостаточности и сердечной недостаточности с нестабильным течением противопоказан.

Введение йодсодержащих контрастных веществ

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных средств может привести к нефропатии, вызванной контрастным средством, в результате чего в организме накапливается метформин и повышается риск развития лактоацидоза. Применение метформина необходимо прекратить на время процедуры визуализации или до ее проведения, и оно может быть возобновлено не ранее чем через 48 часов после завершения процедуры при

условии, что проведен контроль функции почек, в результате которого установлено, что функция почек стабильна.

Хирургическое вмешательство

Применение метформина необходимо прекратить на время операции под общей, спинальной или эпидуральной анестезией. Продолжать терапию следует после возобновления перорального питания или не ранее, чем через 48 часов после хирургического вмешательства и при условии, что проведен контроль функции почек, в результате которого установлено, что функция почек стабильна.

Другие меры предосторожности

Всем пациентам следует продолжать соблюдать их диету с равномерным распределением потребления углеводов в течение дня. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать соблюдение низкокалорийной диеты.

Рекомендуется регулярное проведение стандартных лабораторных исследований, предназначенных для контроля состояния при сахарном диабете.

Метформин может снизить уровень витамина В₁₂. Риск снижения уровня витамина В₁₂ повышается при увеличении дозы метформина, продолжительности лечения и/или у пациентов с факторами риска, которые, как известно, вызывают дефицит витамина В₁₂. При подозрении на дефицит витамина В₁₂ (например, при анемии или нейропатии) следует контролировать уровень витамина В₁₂ в сыворотке крови. Периодический мониторинг уровня витамина В₁₂ может быть необходим пациентам с факторами риска дефицита витамина В₁₂. Терапию метформинотом следует продолжать до тех пор, пока он переносится и не противопоказан, и проводить соответствующее корректирующее лечение для восполнения дефицита витамина В₁₂ в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Монотерапия метформинотом не вызывает гипогликемию, однако в случае применения препарата в комбинации с инсулином или другими противодиабетическими препаратами для приема внутрь (например, препараты сульфонилмочевины или меглитинида) рекомендуется соблюдать осторожность.

Пациенты педиатрического профиля

Перед началом применения метформина следует подтвердить диагноз сахарного диабета 2 типа.

При контролируемых клинических исследованиях продолжительностью в 1 год какое-либо воздействие метформина на рост и половое созревание обнаружено не было, но данные по этим целевым показателям, которые были бы собраны в течение длительного периода, отсутствуют. Следовательно, рекомендуется тщательное наблюдение за воздействием метформина на эти параметры при лечении детей, в особенности – детей препубертатного возраста.

Дети в возрасте 10–12 лет

В контролируемых клинических исследованиях у детей и подростков участвовали всего 15 испытуемых в возрасте 10–12 лет. Несмотря на то, что эффективность и безопасность метформина у этих детей не отличались от его эффективности и безопасности у детей более старшего возраста и подростков, при назначении препарата детям 10–12 лет рекомендуется соблюдать особую осторожность.

Во время беременности и лактации

Беременность

Неконтролируемый сахарный диабет во время беременности (вне зависимости от того, развился ли он во время беременности или присутствует постоянно) связан с повышенным риском врожденных аномалий и перинатальной смертности.

Ограниченное количество данных о применении метформина у беременных женщин не указывает на повышение риска врожденных аномалий. В исследованиях на животных вредного воздействия препарата на течение беременности, развитие зародыша или плода, роды и постнатальное развитие не обнаружено.

С целью снижения риска пороков развития плода беременным женщинам и женщинам, планирующим беременность, не следует применять метформин для лечения при сахарном диабете, но при диабете 2 типа уровень глюкозы в крови следует поддерживать как можно ближе к нормальным значениям с помощью инсулина.

Кормление грудью

Метформин проникает в грудное молоко. Никаких нежелательных эффектов у новорожденных/младенцев, вскормленных грудным молоком, не наблюдалось. Однако ввиду ограниченного количества данных во время лечения метформином не рекомендуется кормить грудью. Необходимо принять решение относительно прерывания кормления грудью с учетом пользы грудного вскармливания и потенциального риска побочных реакций для ребенка.

Фертильность

Метформин не влиял на репродуктивную функцию самцов и самок крыс при его применении в дозах 600 мг/кг/сутки, что приблизительно втрое превышает максимальную суточную рекомендуемую дозу для человека, рассчитываемую с учетом площади поверхности тела.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемию и, следовательно, не влияет или оказывает незначительное воздействие на способность к управлению транспортными средствами и обслуживанию механизмов.

Тем не менее, пациентов следует предупреждать об опасности развития гипогликемии при применении метформина в комбинации с другими

противодиабетическими лекарственными препаратами (производными сульфонилмочевины, инсулином или меглитинидом).

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Взрослые с нормальной функцией почек (СКФ \geq 90 мл/мин)

Применение в качестве средства монотерапии и в комбинации с другими противодиабетическими средствами для приема внутрь

В начале лечения обычно принимают по 500 мг или 850 мг препарата Сиофор® 2 или 3 раза в сутки во время или после еды.

Через 10–15 дней дозу следует скорректировать, исходя из измерений уровня глюкозы в крови. При постепенном повышении дозы улучшается переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Максимальная рекомендуемая доза метформина гидрохлорида составляет 3 г в сутки, разделенная на три приема.

При переходе с другого противодиабетического средства для приема внутрь следует прекратить прием последнего и начать принимать метформина гидрохлорид в указанной выше дозе.

Комбинация с инсулином

Для достижения лучшей коррекции уровня глюкозы в крови метформина гидрохлорид и инсулин можно применять в комбинации друг с другом. Метформина гидрохлорид назначают в стандартной начальной дозировке 500 мг или 850 мг 2 или 3 раза в сутки, а дозу инсулина определяют на основании измерения содержания глюкозы в крови.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Поскольку у лиц пожилого возраста может быть нарушена функция почек, дозу метформина гидрохлорида для них определяют на основании показателей функции почек. Функцию почек необходимо регулярно контролировать (см. *Специальные предупреждения*).

Нарушение функции почек

Необходимо определять СКФ перед началом лечения препаратами, содержащими метформин, а также повторно: не реже одного раза в год после начала лечения. У пациентов с повышенным риском дальнейшего усугубления нарушения функции почек, а также у пациентов пожилого возраста, функцию почек необходимо проверять чаще, а именно: каждые 3–6 месяцев.

СКФ мл/мин	Макс. суточная доза (должна быть разделена на 2–3 приема)	Дополнительный комментарий
60-89	3000 мг	При ухудшении функции почек можно рассмотреть возможность снижения дозы.

45-59	2000 мг	Перед началом лечения метформином следует учесть факторы, которые могут повышать риск лактоацидоза. Начальная доза должна составлять не более половины максимальной дозы.
30-44	1000 мг	
< 30	-	Метформин противопоказан.

Дети и подростки

У детей с 10-летнего возраста препарат Сиофор® можно применять как в виде монотерапии, так и в сочетании с инсулином. Обычно начальная доза составляет 500 мг или 850 мг один раз в сутки во время или после приема пищи. Через 10-15 дней проведенной терапии необходимо провести коррекцию дозы препарата на основании результатов измерения глюкозы крови. Медленное увеличение дозы может улучшать желудочно-кишечную переносимость.

Максимальная рекомендуемая доза препарата Сиофор® составляет 2 г в сутки в 2–3 приема.

Метод и путь введения

Применяют внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать во время или после приема пищи.

Меры, которые необходимо предпринять в случае передозировки

При применении метформина гидрохлорида в дозе до 85 г гипогликемии не наблюдалось, но развивался лактоацидоз. Лактоацидоз может быть вызван значительной передозировкой метформина или сопутствующими факторами риска. При лактоацидозе речь идет об экстренном клиническом случае, при котором требуется неотложная медицинская помощь в условиях стационара. Наиболее эффективным мероприятием по выведению из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае

Сиофор® 500 может вызвать развитие очень редкой (с частотой 1 на 10000), но очень серьезной нежелательной реакции под названием лактоацидоз.

В случае развития этого состояния, лечение метформином должно быть прекращено, рекомендуется немедленно обратиться к врачу ближайшего лечебного учреждения, поскольку лактоацидоз может привести к развитию комы.

Очень часто:

- желудочно-кишечные расстройства, такие, как тошнота, рвота, диарея, боли в животе и потеря аппетита. Данные нежелательные эффекты наиболее часто возникают в начале лечения и в большинстве случаев исчезают самопроизвольно. Для их предотвращения рекомендуется разделять суточную дозу метформина на 2 или 3 приема во время или после еды. Медленное увеличение дозы также может улучшить переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта. Если симптомы сохраняются, рекомендуется прекратить прием препарата Сиофор® 500 и обратиться к лечащему врачу.

Часто:

- расстройства вкусового восприятия
- снижение уровня / дефицит витамина В12 в крови (симптомы могут включать крайнюю усталость (слабость), воспаленный и красный язык (глоссит), покалывание (парестезия), бледность или желтизна кожи). При появлении данных симптомов следует обратиться к лечащему врачу, который сможет назначить необходимые анализы, чтобы выяснить причину появления симптомов, поскольку некоторые из них могут быть вызваны диабетом или другими причинами, не связанными с патологией.

Очень редко:

- единичные случаи отклонений в функциональных печеночных пробах или гепатита, которые проходили после приостановления применения метформина
- кожные реакции, такие, как эритема, зуд, крапивница.

Дети и подростки

Согласно опубликованным данным, опыту пострегистрационного применения и результатам контролируемых клинических исследований, в ходе которых препарат в течение 1 года применяли у ограниченного числа детей и подростков в возрасте 10–16 лет, побочные действия в этой группе по характеру и степени тяжести были сходны с теми побочными действиями, которые наблюдаются у взрослых.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>.

Дополнительная информация

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит

активное вещество - метформина гидрохлорид 500 мг
вспомогательные вещества: гипромеллоза, повидон, магния стеарат
пленочная оболочка: гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид (Е 171).

Описание внешнего вида, запаха и вкуса

Таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой белого цвета

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток помещают в контурную ячеювую упаковку из пленки поливинилхлоридной и алюминиевой фольги.

По 3, 6 или 12 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Берлин-Хеми АГ

Темпельхофер Вег 83, 12347

Берлин, Германия

или

Менарини-Фон Хейден ГмбХ

Лейпцигер Штрассе 7-13,

01097 Дрезден, Германия

Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185

Электронная почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Держатель регистрационного удостоверения

Берлин-Хеми АГ

Глиникер Вег 125,

12489 Берлин, Германия

Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185

Электронная почта: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан,

принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан

050051, г. Алматы, ул. Луганского, 54, коттедж № 2

Тел.: +7 727 2446183, 2446184, 2446185

Адрес электронной почты: Kazakhstan@berlin-chemie.com