

Способ применения и дозирование

Способ применения

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Их не следует разжевывать или измельчать.

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

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа

Метформин следует назначать только тогда, когда изменения в образе жизни в течение 3–6 месяцев не обеспечивают адекватного гликемического контроля.

Лечение следует начинать с одной таблетки препарата СИОФОР XR 500 1 раз в сутки вечером.

Через 10–15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови (значение ОГТТ (оральный глюкозотолерантный тест) и/или содержания глюкозы в плазме крови натощак и/или HbA1c должны быть в норме). Медленное увеличение дозы может улучшить переносимость со стороны пищеварительного тракта.

Максимальная рекомендованная доза СИОФОР XR 1000 составляет 2 таблетки (2000 мг) 1 раз в сутки вечером.

Рекомендуется регулярно контролировать (каждые 3–6 месяцев) гликемический статус (значение ОГТТ и/или содержания глюкозы в плазме крови натощак и/или HbA1c), а также факторы риска для принятия решения о необходимости продления, изменения или прекращения лечения.

Также необходимо проводить повторную оценку лечения, если пациент впоследствии внедряет улучшение питания и/или физические нагрузки или изменения состояния здоровья пациента позволяют изменить образ жизни.

Монотерапия или комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами

Препарат СИОФОР XR 1000 применять 1 раз в сутки вечером. Максимальная рекомендованная дозировка составляет 2 таблетки в сутки.

Препарат СИОФОР XR 1000 применять как поддерживающую терапию для пациентов, которые уже лечились метформин гидрохлоридом в дозировке 1000 мг или 2000 мг. При переходе суточная доза СИОФОР XR 1000 должна быть эквивалентна текущей суточной дозе метформина гидрохлорида.

Пациентам, которые лечатся метформином гидрохлоридом в дозировке более 2000 мг/сут, не рекомендуется переходить на терапию препаратом СИОФОР XR 1000.

Пациентам, лечась препаратом СИОФОР XR 1000, дозировка 2000 мг в сутки не должна превышать.

Для пациентов, начавших лечение, обычно начальная доза препарата СИОФОР XR составляет 500 мг 1 раз в сутки вечером. Через 10-15 дней проведенного лечения дозу необходимо откорректировать в соответствии с результатами измерений уровня глюкозы в крови. Медленное увеличение дозы способствует снижению побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта.

Если необходимого уровня гликемии нельзя достичь при заставании препарата СИОФОР XR 1000 в максимальной дозе 2000 мг, которую принимают 1 раз в сутки, эту дозу можно разделить на 2 приема в сутки (один раз утром и один раз вечером, во время еды).

В случае, если необходимый уровень гликемии остается недостижимым, можно применять СИОФОР®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в максимальной рекомендуемой дозе 3000 мг/сут.

При переходе с терапии другим противодиабетическим препаратом на СИОФОР XR 1000 дозу титровать и начинать с приема СИОФОР XR 500. Комбинированная терапия с инсулином

Для достижения лучшего контроля уровня глюкозы в крови метформин и инсулин можно применять в виде комбинированной терапии. Обычно начальная доза лекарственного средства СИОФОР XR составляет 500 мг 1 раз в сутки во время еды вечером, тогда дозу инсулина следует подбирать в соответствии с результатами измерения уровня глюкозы в крови.

Лекарственное средство СИОФОР XR 1000 можно применять после титрования дозы препарата.

Пациенты пожилого возраста

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

Преимущество уменьшения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала не было установлено у пациентов в возрасте от 75 лет (см. раздел Фармакодинамика), поэтому таким пациентам не рекомендовано

назначать метформин (см. Особенности применения).

Почечная недостаточность

СКФ следует оценивать до начала применения лекарственных средств, содержащих метформин, и после начала лечения, по крайней мере, ежегодно. У пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования почечной недостаточности и у пациентов пожилого возраста следует проводить тщательный контроль функции почек как можно чаще, например каждые 3-6 месяцев.

СКФ (мл/хв)	Общая максимальная суточная доза	Дополнительные рекомендации
60-89	2000 мг	При снижении функции почек рекомендуется рассмотреть возможность снижения дозы.
45-59	2000 мг	Следует проанализировать факторы, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза (см. раздел «Особенности применения») до начала лечения метформином. Начальная дозировка составляет не более половины максимальной дозы.
30-44	1000 мг	
< 30	-	Применение метформина противопоказано.

Дети. Препарат не применять детям, поскольку нет клинических данных по данной возрастной группе пациентов.

Заявитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

Производитель

БЕРЛИН-ХЕМИ АГ.

Местонахождение производителя и адрес места его деятельности.

Глиникер Вег 125, 12489 Берлин, Германия.

Категория отпуска

По рецепту.

Упаковка

По 15 таблеток в блистере; по 2, 4 или 8 блистеров в картонной коробке.

Условия хранения

Специальных условий хранения не требуется. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Побочные эффекты

Согласно данным постмаркетинговых и контролируемых клинических исследований, побочные реакции у пациентов, применявших препарат СИОФОР® XR 1000, были сходными по природе и степени тяжести у пациентов, применявших препарат СИОФОР® (с немедленным высвобождением активного вещества).

Наиболее частыми побочными реакциями в начале лечения являются тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита. Эти симптомы в большинстве случаев проходят самостоятельно.

Побочные реакции по частоте возникновения классифицируют по следующим категориям:

очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100$ и $<1/10$), нечасто ($>1/1000$ и $<1/100$), редко ($>1/10000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$).

Нарушение обмена веществ

Часто: снижение/дефицит витамина В12 (см. раздел «Особенности применения»).

Очень редко: лактоацидоз (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы

Часто: нарушение вкуса.

Со стороны пищеварительной системы

Очень часто: расстройства со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, отсутствие аппетита. Чаще эти побочные реакции возникают в начале лечения и в большинстве случаев спонтанно исчезают. Для предупреждения побочных реакций со стороны пищеварительной системы рекомендуется медленное увеличение дозы препарата.

Со стороны гепатобилиарной системы

Очень редко: отдельные сообщения о нарушении показателей функции печени или гепатитов полностью исчезают после отмены метформина.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень редко: кожные аллергические реакции, включая эритему, зуд, крапивницу. Сообщения о возможных побочных реакциях

Сообщение о побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить мониторинг соотношения польза/риск при применении этого лекарственного средства. Медицинским и фармацевтическим работникам, а также пациентам или их законным представителям следует сообщать обо всех случаях подозреваемых побочных реакций и

отсутствии эффективности лекарственного средства через Автоматизированную информационную систему по фармаконадзору по ссылке: <https://aisf.dec.gov.ua> или через веб-сайт компании <https://www.berlin-chemie.ua>.

Передозировка

При применении препарата в дозе 85 г развития гипогликемии не наблюдалось. Однако в этом случае наблюдалось развитие лактоацидоза. Значительное превышение дозы метформина или сопутствующие факторы риска могут вызвать лактоацидоз. Лактоацидоз является неотложным состоянием. В случае развития лактоацидоза применение лекарственного средства СИОФОР XR 1000 необходимо прекратить и срочно госпитализировать пациента. Наиболее эффективной мерой для выведения из организма лактата и метформина является гемодиализ.

Состав

действующее вещество: гидрохлорид метформина (metformin hydrochloride);

1 таблетка пролонгированного действия содержит 1000 мг гидрохлорида метформина;

другие составляющие: магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия кармеллоза, гипромеллоза (тип вязкости – 100 000 мПа·с, тип замещения – 2208), вода очищенная.

Особенности по применению

Лактоацидоз

Лактоацидоз является очень редким, но тяжелым метаболическим осложнением, чаще всего возникающим при остром нарушении функции почек, сердечно-легочном заболевании или сепсисе. При остром нарушении функции почек происходит накопление метформина, что увеличивает риск развития лактоацидоза.

При обезвоживании (сильной диарее или рвоте, горячке или уменьшении употребления жидкости) рекомендуется временно прекратить применение метформина и обратиться за медицинской помощью.

Если пациент получает метформин, следует с осторожностью приступать к применению лекарственных средств, которые могут остро ухудшить функцию почек (например, гипотензивные препараты, мочегонные средства и НПВП). Другие факторы риска лактоацидоза включают чрезмерное употребление алкоголя, печеночную недостаточность, недостаточно контролируемый сахарный диабет, кетоз, длительное голодание и любые состояния, связанные с гипоксией, а также сопутствующее применение лекарственных средств, которые могут привести к лактоацидозу (см. разделы "Противопоказания" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

Пациенты и/или лица, ухаживающие за ними, должны быть проинформированы о риске развития лактоацидоза. Характерными признаками лактоацидоза являются ацидотическая одышка, боли в животе, мышечные судороги, астения и гипотермия, в дальнейшем возможно развитие комы. В случае появления какого-либо симптома возникновения лактоацидоза пациент должен прекратить применение метформина и немедленно обратиться к врачу. Диагностические результаты лабораторных исследований – снижение рН крови (< 7,35), повышение сывороточной концентрации лактата (> 5 ммоль/л) и увеличение анионного промежутка и соотношение лактат/пируват.

Почечная недостаточность

СКФ следует оценивать до начала лечения и регулярно после его завершения (см. раздел «Способ применения и дозы»). Применение метформина противопоказано пациентам с СКФ < 30 мл/мин и должно быть временно прекращено при наличии заболеваний, изменяющих функцию почек (см. «Противопоказания»).

Функция сердца

Пациенты с сердечной недостаточностью имеют более высокий риск развития гипоксии и почечной недостаточности.

Пациентам со стабильной хронической сердечной недостаточностью можно применять метформин при регулярном мониторинге функции сердца и почек. Метформин противопоказан пациентам с острой и нестабильной сердечной недостаточностью (см. «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

Из-за ограниченных данных относительно терапевтической эффективности уменьшения риска возникновения сахарного диабета 2 типа или задержки его начала у пациентов в возрасте от 75 лет, таким пациентам назначение метформина не рекомендовано.

Йодосодержащие рентгеноконтрастные средства

Внутрисосудистое введение йодсодержащих контрастных веществ может вызвать контраст-индуцированную нефропатию, что приводит к накоплению метформина и увеличению риска развития лактоацидоза. Пациентам применения метформина следует прекратить до или во время проведения исследования и возобновлять не ранее чем через 48 часов после исследования и только после повторной оценки и получения нормального результата функции почек (см. разделы "Способ применения и дозы" и "Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий").

Хирургические вмешательства

Необходимо прекратить применение метформина во время хирургического вмешательства, проводимого под общей, спинальной или эпидуральной анестезией, и возобновлять не ранее чем через 48 часов после проведения операции или восстановления перорального питания и только после оценки и получения нормального результата функции почек.

Другие меры предосторожности

Пациентам необходимо соблюдать диету, равномерный прием углеводов в течение суток. Пациентам с избыточной массой тела следует продолжать соблюдать низкокалорийную диету. Необходимо регулярно контролировать лабораторные показатели уровня глюкозы в крови.

Метформин может снижать уровень витамина В12 в сыворотке крови. Риск низкого уровня витамина В12 возрастает с увеличением 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, анемия или нейропатия) следует контролировать уровень витамина В12 в сыворотке крови. Пациентам с факторами риска дефицита витамина В12 может потребоваться периодический мониторинг витамина В12. Терапию метформином следует продолжать до тех пор, пока он переносится и не является противопоказанием, а соответствующее коррекционное лечение дефицита витамина В12 предоставляется в соответствии с потоком клинических рекомендаций.

Монотерапия метформином не вызывает гипогликемии, однако следует соблюдать осторожность при одновременном применении метформина с инсулином или другими пероральными гипогликемическими средствами (например, производными сульфонилмочевины или меглитинидами). Возможно наличие фрагментов оболочки таблеток в фекалиях.

Это нормальное явление и не имеет клинического значения.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль (23 мг)/дозу натрия, то есть практически свободно от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность

Неконтролируемая гипергликемия на периконцепционной фазе и во время беременности связана с повышенным риском врожденных аномалий, потери беременности, артериальной гипертензии, вызванной беременностью, преэклампсии и перинатальной смертности. Важно поддерживать уровень глюкозы в крови как можно ближе нормального в течение всей беременности, чтобы снизить риск неблагоприятных последствий гипергликемии для матери и ее ребенка.

Метформин проникает через плаценту с уровнем, который может быть столь же высоким, как концентрация у матери.

Большое количество данных о беременных женщинах (более 1000 результатов влияния) из когортного исследования на основе реестров и опубликованных

данных (мета-анализы, клинические исследования и реестры) указывают на отсутствие повышенного риска врожденных аномалий или токсичности для плода/неонатального ребенка после воздействия метформина в период периконцепции и во время беременности.

Существуют ограниченные и неубедительные данные о влиянии метформина на долгосрочный результат массы тела детей, подвергшихся внутриутробному влиянию. Похоже, что метформин не влияет на двигательное и социальное развитие детей до 4 лет, которые испытали влияние во время беременности, хотя данные относительно долгосрочных последствий ограничены.

В случае клинической необходимости применения метформина можно рассмотреть во время беременности и в период периконцепции как дополнение или альтернативу инсулину.

Период кормления грудью

Метформин экскретируется в грудное молоко, но у новорожденных/младенцев, которые находились на грудном вскармливании, побочные эффекты не наблюдались. Однако, поскольку недостаточно данных по безопасности применения препарата, кормление грудью не рекомендуется в течение терапии метформином. Решение о прекращении кормления грудью необходимо принимать с учетом преимуществ грудного вскармливания и потенциального риска побочных эффектов для ребенка.

Фертильность

Метформин не влиял на фертильность животных при применении в дозах 600 мг/кг в сутки, которые почти в 3 раза превышали максимальную рекомендованную суточную дозу для человека в расчете на площадь поверхности тела.

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

Лекарственное средство СИОФОР XR 1000 не влияет на скорость реакции при управлении автотранспортом или работу с другими механизмами, поскольку монотерапия препаратом не вызывает гипогликемии.

Однако следует с осторожностью применять метформин в сочетании с другими гипогликемическими средствами (производные сульфонилмочевины, инсулин, меглитиниды) в связи с риском развития гипогликемии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Не рекомендуется применять комбинации

Алкоголь

Алкогольная интоксикация ассоциируется с повышенным риском лактоацидоза, особенно при голодании или соблюдении низкокалорийной диеты, а также при печеночной недостаточности.

Йодосодержащие рентгеноконтрастные вещества

Пациентам следует прекратить применение метформина до или во время проведения исследования и восстановить не ранее чем через 48 часов после исследования при условии получения нормального результата функции почек (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

Некоторые лекарственные средства, например нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II и диуретики, особенно петлевые диуретики, могут способствовать возникновению лактоацидоза. В начале лечения вышеупомянутыми лекарственными средствами или их применением в комбинации с метформином необходимо тщательный контроль функции почек.

Лекарственные средства, оказывающие гипергликемическое действие (глюкокортикостероиды системного и местного действия, симпатомиметики)

Необходимо чаще контролировать уровень глюкозы в крови, особенно в начале лечения. Во время и после прекращения совместимой терапии следует корректировать дозу препарата СИОФОР XR 1000.

Транспортеры органических катионов (ОСТ)

Метформин является субстратом обоих транспортеров ОСТ1 и ОСТ2. Сопутствующее применение метформина из:

- ингибиторами ОСТ1 (такими как верапамил) может снизить эффективность метформина;
- индукторами ОСТ1 (такими как рифампицин) может увеличить желудочно-кишечное всасывание и эффективность метформина;

- ингибиторами ОСТ2 (такими как циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изовуконазол) может уменьшить почечный вывод метформина с последующим увеличением концентрации метформина в плазме крови;
- ингибиторами обоих ОСТ1 и ОСТ2 (такими как кризотиниб, олапариб) может повлиять на эффективность и почечный вывод метформина.

Поэтому рекомендуется проявлять особую осторожность при сопутствующем применении этих препаратов с метформином, особенно у пациентов с нарушениями функции почек, поскольку концентрация метформина в плазме крови может увеличиться. При необходимости следует учесть возможность корректировки дозы метформина, поскольку ингибиторы/индукторы ОСТ могут повлиять на эффективность метформина.

Противопоказание

- Повышенная чувствительность к метформину или любому другому компоненту препарата;
- любой тип острого метаболического ацидоза (например, лактоацидоз, диабетический кетоацидоз);
- диабетическая прекома;
- почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин);
- острое состояние, протекающее с риском развития нарушений функции почек: обезвоживание организма, тяжелые инфекционные заболевания, шок;
- заболевания, которые могут приводить к развитию гипоксии тканей (особенно острые заболевания или обострение хронической болезни): декомпенсированная сердечная недостаточность; дыхательная недостаточность; недавно
- перенесенный инфаркт миокарда; шок;
- печеночная недостаточность, острое отравление алкоголем, алкоголизм.

Показания

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточной массой тела и с ПТГ* и/или ПГН* и/или повышенным уровнем HbA1C, имеющих:

высокий риск развития явного (манифестного) сахарного диабета 2 типа (см. раздел «Фармакодинамика»);

прогрессирующие нарушения углеводного обмена, несмотря на модификацию активного образа жизни в течение от 3 до 6 месяцев.

Лечение препаратом СИОФОР XR 1000 должно быть основано на оценке риска, включающего соответствующие меры контроля гликемии и свидетельство высокого риска со стороны сердечно-сосудистой системы.

Параллельно с началом применения метформина следует продолжать изменение образа жизни, за исключением тех случаев, когда пациент не способен к таким изменениям по медицинским причинам.

*ПТГ: нарушена толерантность к глюкозе; ПГН: Нарушена гликемия натощак.

Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с избыточной массой тела, когда только диетотерапия и физические нагрузки не обеспечивают адекватный гликемический контроль.

средство СИОФОР XR 1000 можно применять в качестве монотерапии либо в комбинации с другими пероральными противодиабетическими средствами, либо совместно с инсулином.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом. Снижает уровень глюкозы в плазме крови как натощак, так и после еды. Не стимулирует секрецию инсулина и не проявляет гипогликемический эффект, опосредованный этим механизмом.

Метформин действует тремя путями:

- приводит к снижению производства глюкозы в печени за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза;
- улучшает чувствительность к инсулину в мышцах, что приводит к улучшению периферического захвата и утилизации глюкозы;
- задерживает всасывание глюкозы в кишечнике.

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

Фармакодинамические эффекты

Клинические исследования показали, что основным действием метформина, кроме гипогликемического, является стабилизация или незначительная потеря массы тела.

Независимо от своего действия на гликемию, метформиновые таблетки с немедленным высвобождением оказывают положительный эффект на метаболизм липидов. Этот эффект был доказан при применении терапевтических дозировок в контролируемых средне- или длительных клинических исследованиях: метформиновые таблетки с немедленным высвобождением снижают содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов.

Подобный эффект не наблюдался при применении таблеток пролонгированного действия, вероятно в связи с применением препарата вечером. Поэтому также может наблюдаться повышение содержания триглицеридов. Клиническая эффективность

Снижение риска или задержка начала сахарного диабета 2 типа

Программа профилактики диабета (DPP) у взрослых была многоцентровым, рандомизированным, контролируемым клиническим исследованием, где оценивали эффективность внедрения активного образа жизни или применения метформина для предупреждения или задержки развития сахарного диабета 2 типа. Критериями включения были возраст ≥ 25 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 24 кг/м² (≥ 22 кг/м² для американцев азиатского происхождения) и нарушение толерантности к глюкозе плюс уровень глюкозы натощак 95–125 мг/дл (или ≤ 125 мг /дл для американских индейцев).

Пациентам был назначен активный образ жизни, 2×850 мг метформина плюс стандартные изменения образа жизни или плацебо плюс стандартные изменения образа жизни.

Средние исходные значения для участников DPP (n = 3,234 для 2,8 года): возраст $50,6 \pm 10,7$ года, уровень глюкозы в плазме крови натощак $106,5 \pm 8,3$ мг/дл, уровень глюкозы в плазме крови 2 часа после приема глюкозы перорально $164,6 \pm 17,0$ мг/дл и $34,0 \pm 6,7$ кг/м² ИМТ. Внедрение активного образа жизни вместе с применением метформина может уменьшить риск развития сахарного диабета по сравнению с плацебо, 58% (95% ДИ 48-66%) и 31% (95% ДИ 17-43%) соответственно.

Преимущество внедрения изменений образа жизни над применением метформина было больше у пациентов пожилого возраста.

Пациенты, получившие наибольшую пользу от лечения метформином, были в возрасте от 45 лет с ИМТ, ≥ 35 кг/м², у которых базовый уровень глюкозы через 2 часа составлял 9,6-11,0 ммоль/л, базовый HbA1C $\geq 6,0\%$ или пациенты с гестационным диабетом. Для предотвращения одного развития сахарного

диабета в течение трех лет в группе пациентов DPP 6,9 пациентов были в группе активного образа жизни и 13,9 пациентов – в группе метформина. Точка достижения кумулятивной частоты возникновения сахарного диабета, равная 50%, была отсрочена примерно на три года в группе метформина по сравнению с плацебо.

Исследование оценки результатов программы профилактики диабета (DPPOS) – это длительное наблюдение DPP, включающее в себя более 87% начальных DPP пациентов для дальнейшего длительного наблюдения.

Среди участников DPPOS ($n = 2776$), кумулятивная частота возникновения сахарного диабета на 15 году составляет 62% в группе плацебо, 56% – в группе метформина и 55% – в группе внедрения активного образа жизни. Общие коэффициенты составляют 7,0, 5,7 и 5,2 случая диабета на 100 пациенто-лет среди групп плацебо, метформина и активного образа жизни соответственно. По сравнению с группой плацебо в группе метформина риск диабета был уменьшен на 18% (коэффициент риска (КР) 0,82, 95% ДИ 0,72-0,93; $p = 0,001$) и на 27% (КР 0,73, 95 % ДИ 0,65-0,83; Относительно совокупной микроциркуляторной конечной точки нефропатии, ретинопатии и нейропатии результаты значительно не отличались между группами, но для участников, у которых не развился сахарный диабет в течение DPP/DPPOS, распространенность микрососудистых осложнений была на 28% ниже, чем у тех, у кого развился диабет (КР 0,72, 95% ДИ 0,63-0,83; $p < 0,0001$).

Нет никаких сравнительных данных о влиянии метформина на макрососудистые осложнения у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (ПТГ) и/или с нарушенной гликемией натощак (ПГН) и/или повышенным HbA1c.

Опубликованные факторы риска диабета 2 типа: монголоидное или негроидное происхождение, возраст более 40 лет, дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение или избыточная масса тела, возраст, родственный анамнез (1 степень семейного родства с больным сахарным диабетом, гестационный сахарный диабет в анамнезе поликистозных яичников (СПКЯ)

Лечение сахарного диабета 2 типа

В процессе проспективного рандомизированного (UKPDS) исследования установлено преимущество углубленного контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с избыточной массой тела, получавших метформина гидрохлорид немедленного высвобождения как терапию первой линии после того, как диета оказалась недейственной. Анализ результатов пациентов с избыточной массой тела, получавших гидрохлорид метформина после того, как диета оказалась недейственной, показал:

- значительное снижение абсолютного риска любого осложнения, связанного с сахарным диабетом, в группе метформина гидрохлорида (29,8 случая/1000 пациенто-лет) по сравнению с группой пациентов на диете (43,3 случая/1000 пациенто-лет), $p = 0,0023$, и по сравнению с группами комбинированной терапии с сульфонилмочевиной и монотерапии инсулином (40,1 случая/1000 пациенто-лет), $p = 0,0034$;
- значительное снижение абсолютного риска связанной с диабетом смертности: метформина гидрохлорид 7,5 случая/1000 пациенто-лет, только диета - 12,7 случая/1000 пациенто-лет ($p = 0,017$);
- значительное снижение абсолютного риска общей смертности: в группе метформина гидрохлорида 13,5 случая/1000 пациенто-лет по сравнению с 20,6 случая/1000 пациенто-лет ($p = 0,011$), в группе пациентов на диете и сравнительно в группе комбинированной терапии с сульфонилмочевиной и монотерапии инсулином; 18,9 случая/1000 пациенто-лет ($p = 0,021$);
- значительное снижение абсолютного риска инфаркта миокарда: метформина гидрохлорид 11 случаев/1000 пациенто-лет, только диета - 18 случаев/1000 пациенто-лет ($p = 0,01$).

Для метформина гидрохлорида, применяемого как терапия второго ряда, в комбинации с сульфонилмочевиной преимущество клинических результатов не было показано.

При диабете 1 типа комбинация гидрохлорида метформина и инсулина использовалась у отдельных пациентов, но клиническое преимущество этой комбинации не было официально установлено.

Фармакокинетика.

Всасывание

После перорального применения 1 таблетки лекарственного средства СИОФОР XR 1000 пациентами после еды и натощак максимальная плазменная концентрация составляет 1214 нг/мл и достигается в среднем за 5 часов (от 4 до 10 часов).

Максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) препарата СИОФОР XR 1000 являются биоэквивалентными дозе 1000 мг препарата СИОФОР XR 500 у здоровых добровольцев как после еды, так и натощак.

Биоэквивалентный препарат обладает следующими свойствами.

При равновесном состоянии, как и при применении таблеток с немедленным высвобождением, максимальная концентрация (C_{max}) и AUC непропорционально увеличиваются до введенной внутрь дозы. AUC после однократного приема

внутри 2000 мг гидрохлорида метформина в виде таблеток с пролонгированным высвобождением аналогично AUC, наблюдаемое после приема 1000 мг гидрохлорида метформина в виде таблеток с немедленным высвобождением 2 раза в сутки.

Колебания C_{max} и AUC у отдельных пациентов в случае приема таблеток гидрохлорида метформина с пролонгированным высвобождением по сравнению с колебаниями, которые наблюдаются в случае приема таблеток гидрохлорида метформина с немедленным высвобождением, сопоставимы.

После применения таблеток с пролонгированным высвобождением 1000 мг после еды наблюдалось увеличение AUC на 77% (C_{max} повышалось на 26% и T_{max} удлинялось до 1 часа).

Всасывание гидрохлорида метформина из таблеток с пролонгированным высвобождением не изменяется в зависимости от состава пищи. Не наблюдается кумуляции при многократном приеме до 2000 мг гидрохлорида метформина в виде таблеток с пролонгированным высвобождением.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови незначительное. Метформин проникает в эритроциты. Максимальная концентрация в крови ниже, чем максимальная концентрация в плазме крови, и достигается примерно через одно и то же время. Эритроциты, вероятно, представляют вторую камеру распределения. Средний объем распределения колеблется в диапазоне 63-276 л.

Метаболизм

Метформин выводится в неизменном виде с мочой. Метаболитов у человека не обнаружено. Вывод

Почечный клиренс метформина составляет > 400 мл/мин. Это указывает на то, что метформин выводится за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. После перорального приема дозы период полувыведения составляет около 6,5 часа. При нарушении функции почек почечный клиренс снижается пропорционально клиренсу креатинина, поэтому период полувыведения увеличивается, что приводит к увеличению уровня метформина в плазме крови.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Имеются ограниченные данные пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности, поэтому невозможно точно оценить системную экспозицию метформина в этой группе пациентов по сравнению с пациентами с нормальной

функцией почек. Поэтому необходима корректировка дозы в соответствии с клинической эффективностью/переносимостью (см. «Способ применения и дозы»).

Доклинические данные по безопасности

Доклинические данные не выявили специфической опасности для человека исходя из результатов традиционных исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для репродуктивной функции.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемические средства, за исключением инсулинов. Бигуаниды.

Код АТХ А10В А02.

Лекарственная форма

Таблетки пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства: таблетки овальной формы от белого до почти белого с тиснением «SR 1000» с одной стороны и гладкие с другой стороны.