

**Nazwy produktów leczniczych:** Siofor® 500, Siofor® 850, Siofor® 1000, **Postać:** Siofor® 500 białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane; Siofor® 850 białe, podłużne tabletki powlekane z linią podziału po obu stronach. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki; Siofor® 1000 tabletki powlekane, białe, dwuwypukłe, podłużne z linią podziału z jednej strony i z rowkiem dzielącym z drugiej. Tabletkę można podzielić na równe dawki. **Skład:** 1 tabletkę powlekana Siofor® 500 zawiera 500 mg chlorowodoru metforminy (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 390 mg metforminy; 1 tabletkę powlekana Siofor® 850 zawiera 850 mg chlorowodoru metforminy (*Metformini hydrochloridum*), co odpowiada 662,9 mg metforminy; Siofor® 1000 jedna tabletkę powlekana zawiera 1000 mg chlorowodoru metforminy, co odpowiada 780 mg metforminy (*Metformini hydrochloridum*). **Wskazania terapeutyczne do stosowania – Siofor® 500, 850, 1000:** Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych, szczególnie u pacjentów z nadwagą, w celu właściwej kontroli stężenia glukozy we krwi. Siofor® może być stosowany u dorosłych w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub z insuliną. U dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży Siofor® może być stosowany w monoterapii lub z insuliną. Wykazano zmniejszenie powikłań cukrzycy u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nadwagą, leczonych metforminą jako lekiem pierwszego rzutu, po niepowodzeniu leczenia dietą. **Dawkowanie i sposób podania:** Dorosli z prawidłową czynnością nerek ( $GFR \geq 90$  ml/min) W monoterapii i w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi z wyjątkiem insuliny. Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy podawana 2 lub 3 razy na dobę w czasie lub po posiłkach. Po 10-15 dniach dawkę należy zmodyfikować na podstawie pomiaru stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję leku ze strony przewodu pokarmowego. U pacjentów przyjmujących dużą dawkę chlorowodoru metforminy (od 2 do 3 g na dobę), możliwa jest zamiana dwóch tabletek powlekanych po 500 mg na jedną tabletkę powlekana Siofor® 1000. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 3 g na dobę w trzech dawkach podzielonych. Planując zmianę leku przeciwcukrzycowego, należy ten lek odstawić i rozpocząć leczenie chlorowodorkiem metforminy w dawce wskazanej powyżej. W skojarzeniu z insuliną. Chlorowodorek metforminy i insulina mogą być stosowane w terapii skojarzonej w celu osiągnięcia lepszej kontroli stężenia glukozy we krwi. Chlorowodorek metforminy jest podawany w zazwyczaj stosowanej dawce początkowej 500 mg lub 850 mg 2-3 razy na dobę, podczas gdy dawka insuliny jest dobowo dostosowywana na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi. **Dawkowanie u osób w podeszłym wieku.** Z powodu ryzyka zaburzeń czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku dawkę chlorowodoru metforminy należy zmodyfikować w oparciu o czynność nerek. Konieczne są regularne badania czynności nerek. **Zaburzenie czynności nerek.** Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.  $GFR$  ml/min – Całkowita maksymalna dawka dobową (w 2-3 dawkach podzielonych na dobę) – Dodatkowe okoliczności 60-89 – 3000 mg – Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek. 45-59 (30-44)ml/min – 2000 (1000 mg) – Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą, należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej. < 30 – Metformina jest przeciwwskazana. **Dzieci i młodzież.** W monoterapii i w skojarzeniu z insuliną: Siofor® może być stosowany u dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży. Zazwyczaj dawka początkowa to 500 mg lub 850 mg chlorowodoru metforminy raz na dobę w czasie lub po posiłku. Po 10-15 dniach dawkę należy zmodyfikować w oparciu o pomiar stężenia glukozy we krwi. Powolne zwiększanie dawki może poprawić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. Maksymalna zalecana dawka chlorowodoru metforminy wynosi 2 g na dobę, podawana w 2 do 3 podzielonych dawkach. Dzieci postaci leku: podzielne tabletki powlekane, tabletkę może być w razie potrzeby dzielona, podobnie jak inne tabletki, przez jej przełamanie obydwoma rękami lub przez umieszczenie tabletki na płaskiej powierzchni, stroną zawierającą linię podziału skierowaną do dołu i naciśnięcie tabletki kciukiem. **Wskazania terapeutyczne do stosowania: Siofor® 500, 850** – W zapobieganiu cukrzycy typu 2 u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym. **Dawkowanie i sposób podania:** W monoterapii (stan przedcukrzycowy). U pacjentów ze stanem przedcukrzycowym zwykle stosuje się – 1 tabletkę powlekana (500 mg) 2 razy na dobę w czasie posiłku lub po posiłku; początkowo to 1 tabletkę powlekana (850 mg) raz na dobę w czasie posiłku lub po posiłku. U pacjentów ze stanem przedcukrzycowym zwykle zalecana dawka to 1 tabletkę powlekana (850 mg) 2 razy na dobę w czasie posiłku lub po posiłku. Lekarka ocenia, czy leczenie należy kontynuować, na podstawie regularnego badania poziomu glikemii oraz czynników ryzyka. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa), cukrzycowy stan przedśpiączkowy. Ciężka niewydolność nerek ( $GFR < 30$  ml/min). Jakikolwiek stan, w przebiegu którego mogą wystąpić zaburzenia czynności nerek, taki jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs. Ostra lub przewlekła choroba, która może powodować hipoksyję tkanek, taka jak: niewydolność serca lub niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs. Niewydolność wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** **Kwasica mleczanowa.** Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej. W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecać się do lekarza. U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, złe kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową. **Rozpoznanie:** Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzują występowanie duszności, kwasicy, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzaných objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogonianów. Lekarka powinien poinformować pacjenta o ryzyku wystąpienia i objawach kwasicy mleczanowej. **Czynność nerek** Z uwagi na to, iż metformina jest wydalana przez nerki, wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, nie rzadziej niż raz do roku u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, nie rzadziej niż dwa do czterech razy do roku u pacjentów z klirensem kreatyniny na dolnej granicy normy i u pacjentów w podeszłym wieku. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z  $GFR < 30$  ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek. Zaburzenia czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku występują często i są bezobjawowe. Szczególną ostrożność należy zachować w sytuacjach, gdy może dojść do zaburzeń czynności nerek, na przykład przy rozpoczęciu terapii lekami hipotensyjnymi, moczopędnymi lub rozpoczęciu leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). **Podawanie środków kontrastowych zawierających jod.** Donacyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna. **Zabieg chirurgiczny.** Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, poddajęcynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna. **Inne środki ostrożności:** Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety zapewniającej prawidłowy rozkład spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Chorzy z nadwagą powinni kontynuować dietę z ograniczeniem kalorii. Regularnie należy wykonywać rutynowe badania laboratoryjne stosowane w kontroli cukrzycy. Metformina stosowana w monoterapii nie powoduje hipoglikemii, ale należy ją stosować ostrożnie z insuliną lub innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. pochodnymi sulfonilomocznika lub meglitynidami). **Dzieci i młodzież.** Należy potwierdzić diagnozę cukrzycy typu 2 zanim rozpocznie się leczenie metforminą. Kontrolowane badania kliniczne, które trwały 1 rok nie potwierdziły wpływu metforminy na proces wzrostu i dojrzewania, ale brak wyników długoterminowych badań dotyczących tego zagadnienia. W związku z tym zaleca się wnikliwą obserwację w zakresie tych parametrów u dzieci leczonych metforminą, szczególnie u dzieci przed okresem dojrzewania. **Dzieci w wieku pomiędzy 10 lat i 12 lat:** tylko 15 osób z grupy w wieku pomiędzy 10 i 12 lat było włączonych do badań dotyczących dzieci i młodzieży. Chociaż skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metforminy u tych dzieci nie różni się od skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u starszych dzieci i młodzieży, zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas leczenia metforminą dzieci w wieku pomiędzy 10 i 12 lat. **Działania niepożądane:** **Zaburzenia układu nerwowego:** Częste (> 1/100, < 1/10): Zaburzenia smaku. **Zaburzenia żołądka i jelit:** Bardzo częste (> 1/10): Nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha i utrata apetytu. Objawy te występują najczęściej na początku leczenia i w większości przypadków ustępują samistnie. Aby zapobiec wystąpieniu powyższych objawów ze strony przewodu pokarmowego zaleca się przyjmowanie metforminy w 2 lub 3 dawkach, w czasie lub po posiłku. Powolne zwiększanie dawki może także wystąpić tolerancję ze strony przewodu pokarmowego. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** Bardzo rzadkie (< 1/10000): Reakcje skórne takie jak rumień, swędzenie i pokrzywka. **Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe:** Bardzo rzadkie (< 1/10000): U pacjentów leczonych metforminą przez dłuższy okres czasu obserwowano spadek wchłaniania witaminy B12 ze spadkiem jej stężenia w surowicy. Może to powodować anemię megaloblastyczną. Bardzo rzadkie (< 1/10000): Kwasica mleczanowa (0,03 przypadków /1000 pacjento-lat). **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** Bardzo rzadkie: pojedyncze przypadki nieprawidłowych testów czynności wątroby, nieprawidłowości funkcji wątroby lub zapalenia wątroby, które ustępują po odstawieniu chlorowodoru metforminy. **Dzieci i młodzież:** Ograniczone dane wykazują podobieństwo profilu działań niepożądanych występujących u dzieci (w wieku od 10 do 16 lat) leczonych przez rok metforminą do tych zaobserwowanych u osób dorosłych. **(aktualizacja: Siofor® 500, 850 – 05.2017; Siofor® 1000 – 03.2017)** Dotyczy wskazania Leczenie cukrzycy typu 2 – **Ceny detaliczne:** Siofor® 500 (30) – 4,58 PLN, Siofor® 500 (60) – 8,17 PLN, Siofor® 500 (90) – 12,00 PLN, Siofor® 500 (120) – 15,65 PLN, Siofor® 850 (30) – 7,01 PLN, Siofor® 850 (60) – 13,43 PLN, Siofor® 850 (90) – 19,55 PLN, Siofor® 850 (120) – 25,55 PLN, Siofor® 1000 (30) – 8,17 PLN, Siofor® 1000 (60) – 15,65 PLN, Siofor® 1000 (90) – 22,73 PLN, Siofor® 1000 (120) – 29,62 PLN. **Maksymalna kwota dopłaty ponoszonej przez pacjenta:** Siofor® 500 (30) – 4,08 PLN, Siofor® 500 (60) – 3,96 PLN, Siofor® 500 (90) – 4,09 PLN, Siofor® 500 (120) – 4,04 PLN, Siofor® 850 (30) – 3,92 PLN, Siofor® 850 (60) – 4,04 PLN, Siofor® 850 (90) – 4,75 PLN, Siofor® 850 (120) – 5,81 PLN, Siofor® 1000 (30) – 3,96 PLN, Siofor® 1000 (60) – 4,04 PLN, Siofor® 1000 (90) – 5,31 PLN, Siofor® 1000 (120) – 6,40 PLN. **Ceny z dn. 01.07.2018.** **Numerzy pozwoleń na dopuszczenie do obrotu** wydane przez Prezesa URPLWMIPIB: Siofor® 500 – 4572, Siofor® 850 – 4573, Siofor® 1000 – 11477. **Podmiot odpowiedzialny:** Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Glienicker Weg 125; 12489 Berlin, Niemcy. **Informacja naukowa o leku:** Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.; ul. Słomińskiego 4, 00-204 Warszawa, tel.: 22 566 21 00, fax: 22 566 21 01. Lek wydawany z przepisu lekarza (**Rp**). Pełna informacja o leku dostępna na żądanie.